

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA

RENATA ROCHA KIELING

**CONECTIVIDADE FUNCIONAL EM REPOUSO EM
CRIANÇAS COM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE
ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE**

Porto Alegre
2013

RENATA ROCHA KIELING

**CONECTIVIDADE FUNCIONAL EM REPOUSO EM
CRIANÇAS COM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE
ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE**

Tese apresentada como requisito para
obtenção do grau de Doutor pelo Programa de
Pós-Graduação em Medicina da Pontifícia
Universidade Católica do Rio Grande do Sul.
Área de concentração: Neurociências

Orientador: Prof. Dr. Alexandre R. Franco

Co-orientadores: Prof. Dr. Jaderson Costa da Costa

Prof. Dr. Luis Augusto Rohde

Porto Alegre
2013

DADOS DE CATALOGAÇÃO

K47c Kieling, Renata Rocha

Conectividade funcional em repouso em crianças com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade / Renata Rocha Kieling. Porto Alegre: PUCRS, 2013.

99 f.: il. tab. Inclui artigo encaminhado para publicação.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre R. Franco.

Co-orientadores: Prof. Dr. Jaderson Costa da Costa e Prof. Dr. Luis Augusto Rohde.

Tese (Doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Área de concentração: Neurociências.

1. TRANSTORNO DO DEFICIT DE ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE. 2. NEUROIMAGEM. 3. NEUROIMAGEM FUNCIONAL. 4. METILFENIDATO. 5. PUTAMEN. 6. ENSAIO CLÍNICO NÃO ALEATORIZADO/INTERVENÇÃO NÃO-CONTROLADA. I. Franco, Alexandre R. II. Costa, Jaderson Costa da. III. Rohde, Luis Augusto. IV. Título.

CDD 616.89

CDU 616.8(043.2)

NLM WS 350.8.A8

*Para o Christian, pela mudança e pela
constância, for all the talk and all the work,
meu amor e admiração centenários.*

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Alexandre Franco, pela disponibilidade, generosidade e paciência em me ensinar a ver em 3D e a pensar em 4D. Meu mais sincero agradecimento por todos os ensinamentos, pelo empenho no projeto, pela acolhida no InsCer e pela parceria ao longo deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Jaderson Costa da Costa, pela forma atenciosa com que me recebeu na PUCRS e me acolheu no seu recém-inaugurado InsCer. A oportunidade do convívio só tem aumentado minha admiração pelo seu modo de pensar a ciência e a prática clínica.

Ao Prof. Dr. Luis Augusto Rohde, meu modelo e referência de médico pesquisador, pela confiança, apoio e generosidade. Meu agradecimento pelos inúmeros ensinamentos e direcionamentos e, principalmente, pelas muitas portas abertas ao longo destes anos.

Ao Serviço de Neurologia do Hospital São Lucas, em especial ao Prof. Dr. André Palmini e à Profa. Dra. Marta Hemb, pela maneira atenciosa com que me receberam, pela amizade, pela confiança que depositaram em mim e por tudo que me ensinaram.

Ao Prof. Dr. Augusto Buchweitz e à Prof. Dra. Mirna Wetters Portuguez pela amizade, bom humor, confiança e parceria em todos os momentos. Nosso convívio tornou a execução deste trabalho muito mais leve e divertida.

À incansável Enf. Fabiane Leusin, meu braço direito e esquerdo neste projeto. Muito obrigada por toda a ajuda na condução do estudo.

Ao meu amigo Dr. Giovanni Salum, pelas muitas consultorias estatísticas prestadas, que foram fundamentais para este trabalho e que levo comigo para o que vier pela frente. Muito obrigada pela ajuda e pela paciência em me ensinar.

A Adriana Costa e Neusa Chardosim pela ajuda na elaboração do projeto e pela avaliação psicopedagógica e psicológica dos pacientes do estudo.

A Maria Helena Oliveira, pela aplicação dos K-SADS.

Ao físico Maurício Anés, pela forma prestativa com que coordenou a aquisição de imagens no serviço de radiologia do HCPA.

A Clarissa Paim, pelo apoio no gerenciamento do projeto e por manter, com muito bom humor, todas as contas e relatórios em dia.

A todos os meninos que participaram da pesquisa e às suas famílias, meu sincero agradecimento.

Aos amigos, por tornarem a vida mais viva.

À minha família, pela compreensão, pelo carinho e pela torcida constantes.

Aos meus pais, que me fizeram chegar até aqui.

Ao CNPq, pelo apoio ao projeto.

A CAPES, pela bolsa concedida.

RESUMO

KIELING, RR. **Conectividade funcional em repouso em crianças com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade**. XX f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.

O transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) é um dos transtornos neuropsiquiátricos mais prevalentes entre crianças. Embora a apresentação clínica e o tratamento do TDAH estejam bem estabelecidos, suas causas ainda não são conhecidas. Técnicas recentes de neuroimagem funcional podem ampliar o conhecimento acerca da fisiopatologia do transtorno, permitindo a testagem empírica de hipóteses conceituais sobre o funcionamento de redes cerebrais no TDAH. Neste trabalho, analisamos um grupo de 23 meninos com diagnóstico de TDAH, com idades entre 8 e 10 anos, virgens de tratamento, que foram submetidos a um protocolo de ressonância funcional de repouso antes e após seis meses de tratamento com metilfenidato. Foram realizadas análises de conectividade funcional entre regiões de interesse (*seeds*) demarcadas sobre áreas da rede *default mode network* (DMN). Posteriormente, a conectividade da DMN antes e após o tratamento foi mapeada através de uma análise de componentes independentes (ICA, *independent component analysis*). Os resultados da análise de *seeds* não demonstraram modificações significativas na conectividade entre regiões da DMN com o tratamento, havendo apenas um pequeno aumento da conectividade ântero-posterior da rede. A análise por ICA revelou um aumento significativo de conectividade da DMN com o putâmen esquerdo ($p < 0,01$ corrigido). Observou-se ainda uma correlação positiva entre a redução dos sintomas e a conectividade entre o putâmen e a DMN após o tratamento ($\rho = 0,65$, $p = 0,17$). Esses achados indicam que o tratamento com metilfenidato modifica a conectividade entre a DMN e núcleos subcorticais. Disfunções em circuitos cortico-subcorticais foram frequentemente associados à fisiopatologia do TDAH. O efeito do tratamento com metilfenidato pode, em parte, estar associado à elevação dos níveis dopaminérgicos em núcleos subcorticais, modulando a sua conectividade com a DMN.

ABSTRACT

Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most prevalent neuropsychiatric disorders among children. Although the clinical presentation and treatment of ADHD are well established, its etiology is not yet known. Recent functional neuroimaging techniques may help increase knowledge about the pathophysiology of the disorder, allowing for the empirical testing of theoretical hypotheses on brain networks in ADHD. In this study, we analyzed a group of 23 treatment naïve boys with ADHD, aged between 8 and 10 years old, who underwent a protocol of resting-state functional magnetic imaging before and after six months of treatment with methylphenidate. Analyses of functional connectivity were performed between regions of interest (*seeds*) placed within the default mode network (DMN). Subsequently, changes in the DMN connectivity before and after treatment were investigated with an independent component analysis (ICA). Results of the seeds analysis showed no significant changes in connectivity between regions of the DMN following treatment, with a relatively small increase in the anterior-posterior connectivity of the network. The ICA revealed a significant increase in the connectivity between the left putamen and the DMN ($p < 0.01$, corrected). There was also a positive correlation between the decrease of symptoms and the connectivity between the putamen and the DMN after treatment ($\rho = 0.65$, $p = 0.17$). These findings indicate that treatment with methylphenidate modifies the connectivity between the DMN and subcortical nuclei. Dysfunctions in cortical-subcortical circuits have often been associated with the pathophysiology of ADHD. The effect of treatment with methylphenidate may in part be associated with elevated dopamine levels in subcortical nuclei, modulating its connectivity with the DMN.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Representação esquemática dos principais elementos e níveis de organização envolvidos na fisiopatologia do TDAH

Figura 2. Diagnósticos diferenciais e condições que podem simular TDAH.

Figura 3. Representação esquemática de sete das principais redes obtidas estado no repouso.

Figura 4. Representações esquemáticas da *default mode network* (DMN).

Figura 5. Representação da hipótese de interferência da DMN no TDAH.

Figura 6. Representação esquemática da técnica da análise de componentes independentes (ICA).

Figura 7. Distribuição do número de sintomas de desatenção e de hiperatividade, na linha de base, conforme relato dos pais.

Figura 8. Distribuição percentual da avaliação do desempenho escolar, em Português e Matemática, na linha de base, segundo avaliação do professor.

Figura 9. *Seed* posicionado sobre o córtex cingulado posterior (pCC).

Figura 10. Mapa de conectividade do *seed* sobre o pCC antes do tratamento.

Figura 11 Mapa de conectividade funcional para o *seed* pCC após o tratamento.

Figura 12. Corte axial, sagital e coronal demonstrando localização do *seed* posicionado sobre o córtex pré-frontal ventromedial (vmPFC).

Figura 13. Corte axial e sagital ilustrando as regiões com conectividade positiva e negativa com o *seed* localizado no vmPFC, antes e após o tratamento.

Figura 14. Representação da DMN a partir dos dados de ICA, em cortes axiais e sagital.

Figura 15. Diferença de conectividade de DMN, antes e após o tratamento, evidenciando aumento de conectividade com o putâmen esquerdo.

Figura 16. Visão tridimensional da diferença de conectividade da DMN, antes e após o tratamento, evidenciando aumento de conectividade com o putâmen esquerdo.

Figura 17. Correlação entre a melhora clínica medida pela variação do SNAP e o aumento de conectividade entre DMN e putâmen após o tratamento.

Figura 18. Diferença de conectividade do putâmen esquerdo com o restante do cérebro, antes e depois do tratamento, revelando aumento de conectividade na região parietal direita e precúneo.

Figura 19. Corte tridimensional mostrando a diferença de conectividade do putâmen esquerdo com o restante do cérebro, antes e depois do tratamento, revelando aumento de conectividade em diferentes regiões da DMN, incluindo lobos parietais, precúneo e córtex pré-frontal medial.

Figura 20. Comparação dos mapas de conectividade da DMN, a partir de um *seed* colocado sobre o vmPFC, em adultos e crianças. Observe-se que, nas crianças, a conectividade ântero-posterior é significativamente inferior a de adultos.

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1. Fármacos aprovados pelo FDA para o tratamento do TDAH disponíveis no Brasil

Tabela 2. Correlação entre número de sintomas de desatenção e de hiperatividade na linha de base e julgamento clínico da gravidade do quadro

Tabela 3. Correlação entre número de sintomas de desatenção e de hiperatividade na linha de base e julgamento clínico da gravidade do quadro

Tabela 4. Outros diagnósticos positivos conforme avaliados por entrevista semi-estruturada KSADS-PL

Tabela 5. Evolução dos escores médios de desatenção e hiperatividade/ impulsividade durante o período de seguimento, segundo SNAP-IV pais.

Tabela 6. Escores dos testes neuropsicológicos antes e após o tratamento. Valores indicam média \pm erro padrão da média.

Tabela 7. Medidas de movimento da cabeça durante a aquisição das imagens

Tabela 8. Conectividade entre regiões da DMN e entre regiões da rede default e da rede atencional (média \pm SEM).

Quadro 1. Sintomas de desatenção

Quadro 2. Sintomas de hiperatividade/impulsividade

LISTA DE SIGLAS

ACC – cíngulo anterior
AFNI - *Analysis of Functional NeuroImaging*
ALFF – amplitude de flutuações de baixa frequência
BOLD – *Blood oxygen level dependent*
CGAS – *Children's Global Assessment Scale*
CGI – *Clinical Global Impression*
CID – Classificação Internacional de Doenças
CPT – *Continuous Performance Test*
CNV – variação do número de cópias
dHB – hemoglobina desoxigenada
DMN – *Default Mode Network*
DSM – Manual Diagnóstico e Estatístico da Associação Norte-Americana de Psiquiatria
EEG – eletroencefalograma
FDA – *Food and Drug Administration*
fMRI – ressonância magnética funcional
FSL – *FMRI Software Library*
Hb – hemoglobina
ICA – análise de componentes independentes
IPL – lobo parietal inferior esquerdo
MPFC – córtex pré-frontal medial
PC – precúneo
pCC – córtex cingulado posterior
PET – tomografia por emissão de pósitrons
ReHO – homogeneidade regional
rFEF – *frontal eye field* direito
rIFG – giro frontal inferior direito
rIPL – lobo parietal inferior direito
rIPS – sulco intraparietal direito
rMFG – giro frontal médio direito
RNM – ressonância magnética
ROI – região de interesse
RSAI – índice de atividade em estado de repouso
rsFC – Conectividade funcional de estado de repouso

rTPJ – Junção temporoparietal direita

rVFC – Córtex ventral frontal direito

SERS - *Side Effects Rating Scale*, Escala de Efeitos Adversos

SNAP – Escala de Swanson, Nolan, and Pelham

SPECT – tomografia por emissão de fóton único

T – Tesla

TAP – Transtornos de Aprendizagem

TDAH – Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade

TH – Transtorno Hipercinético

THB – Transtorno do Humor Bipolar

VBM – morfometria baseada em voxels

vmPFC – córtex pré-frontal ventromedial

WISC – Wechsler Intelligence Test for Children

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	14
2	BASES CONCEITUAIS	
	2.1 Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade	17
	2.2 O papel da neuroimagem no TDAH	32
	2.3 TDAH e ressonância magnética funcional de repouso	42
3	OBJETIVOS	51
4	MATERIAIS E MÉTODOS	52
5	RESULTADOS	62
6	DISCUSSÃO	75
7	CONCLUSÃO	84
8	REFERÊNCIAS	85
9	ANEXOS	100

1. APRESENTAÇÃO

Ao longo dos últimos, vem se observando um crescente interesse em torno do Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH), não apenas no meio médico ou científico, mas também na sociedade em geral. Tanto no Brasil quanto no exterior, capas de revistas, matérias na mídia impressa, programas de rádio e de televisão, grupos de pacientes, fóruns e blogs na internet dão uma dimensão da popularização do TDAH – principalmente em círculos de pais e professores de crianças em idade escolar.

Dois fatores parecem alimentar o interesse e a curiosidade em torno do TDAH. O primeiro diz respeito ao fato de que o transtorno, tipicamente, não se apresenta como uma ruptura do padrão de comportamento observado na infância. A maioria dos sintomas descritos como característicos do TDAH são comportamentos usuais – ainda que problemáticos – como distrair-se facilmente, perder objetos, esquecer coisas, mudar frequentemente de atividades, falar em demasia, interromper os outros, etc. A ausência de comportamentos ou sintomas marcadamente atípicos ou desviantes da normalidade soma-se à natureza fundamentalmente dimensional do TDAH para tornar o diagnóstico bastante complexo e, não raro, discutível. Assim, frequentemente, pais e professores, pais e filhos ou mesmo pai e mãe irão discordar entre si sobre a presença, a intensidade e o prejuízo associado aos sintomas relatados. Disso, evidentemente, não se justifica a descrença quanto à existência do transtorno em si, que apesar de ampla documentação científica, segue tendo sua validade questionada por diferentes grupos, inclusive em alguns meios acadêmicos. A dificuldade em se estabelecer uma causa e uma fisiopatologia para o transtorno seguramente está entre os fatores que mais contribuem para este cenário.

Um segundo fator que provoca polêmica e gera interesse em relação ao TDAH diz respeito ao tratamento. Os estimulantes são considerados a droga de primeira linha para o transtorno em todo o mundo, estando no mercado há mais de 50 anos; no Brasil, até recentemente havia um único fármaco dessa classe aprovado para o tratamento – o cloridrato de metilfenidato, mais conhecido pela sua apresentação de curta ação, a Ritalina®. O aumento mundial na venda dos estimulantes nos últimos 20 anos, em torno de 250% no período entre 1993 e 2003, com evidências recentes de que a tendência permanece ascendente (Scheffler *et al.*, 2007; Zuvekas

e Vitiello, 2012), ajudou a aumentar a discussão em torno do TDAH. A possibilidade de sobrediagnóstico, as críticas em relação ao potencial mau uso da medicação (para fins de “ganho cognitivo”), a preocupação com efeitos adversos e o potencial uso abusivo do medicamento, somados ao relativo pouco conhecimento sobre seus efeitos positivos e negativos de longo prazo, convergem para manter acesos os debates em torno do TDAH.

Em contraposição a essas dúvidas e incertezas, existe um amplo consenso, sustentado por uma plethora de estudos científicos (Swanson e Volkow, 2009), de que o tratamento com estimulantes provoca efeitos positivos sobre a redução de sintomas, pelo menos em curto prazo. Estima-se que entre 70 e 80% dos pacientes tenham uma resposta favorável à medicação (Greenhill *et al.*, 2001). Contudo, para além do entendimento de que os estimulantes agiriam sobre o sistema catecolaminérgico, com o metilfenidato aumentando os níveis de dopamina e noradrenalina na fenda sináptica, pouco se sabe sobre o mecanismo de ação que torna essas drogas eficazes no tratamento do TDAH.

O avanço recente nas técnicas de neuroimagem funcional permite hoje retomar e ampliar algumas das investigações iniciais sobre a fisiopatologia do transtorno e os efeitos da medicação. Ainda que técnicas como o PET e SPECT tenham a vantagem de oferecer informações neuroquímicas únicas, estes exames são procedimentos experimentais invasivos, limitando sua aplicação em pesquisa. A técnica empregada neste trabalho, a ressonância magnética funcional de repouso, permite estabelecer um mapeamento da conectividade cerebral de uma forma segura, rápida e replicável, com mínimo desconforto para o paciente. A ressonância funcional de repouso traz ainda uma vantagem adicional sobre as demais técnicas de investigação: além de permitir a testagem de hipóteses conceituais sobre a organização das redes cerebrais, ela permite conduzir análises *data driven*, independentes de hipóteses teóricas ou modelos a priori.

O trabalho realizado mostra a aplicação da técnica de ressonância magnética funcional de repouso na investigação dos efeitos do tratamento do TDAH. Em um grupo de 23 meninos, recentemente diagnosticados e nunca antes tratados, realizamos o exame em dois momentos – antes do início do tratamento e após seis meses de uso regular de medicação (Ritalina®). Com base na literatura sobre redes cerebrais no TDAH, que sugere o envolvimento de uma ampla rede cerebral conhecida como *default-mode network* (DMN), investigamos a hipótese de que o tratamento aumentaria a conectividade cerebral dessa rede e dela com outras redes

cerebrais. Valendo-se também de uma estratégia a-teórica, utilizamos a técnica de análise de componentes independentes para avaliar os efeitos do tratamento sobre a conectividade cerebral.

As seções a seguir estão divididas em torno dos tópicos centrais deste trabalho. A seção 2.1 apresenta a definição e as características clínicas do transtorno, enfocando principalmente os aspectos referentes ao diagnóstico e ao tratamento do TDAH. A seção 2.2 discute o uso e o papel dos exames de imagem em transtornos neuropsiquiátricos, a busca por marcadores biológicos objetivos que possam ajudar a consubstanciar o diagnóstico clínico e as contribuições da neuroimagem funcional ao estudo do TDAH. A seção 2.3 é dedicada a uma revisão crítica dos estudos publicados na literatura especificamente sobre o tema desta tese, ressonância magnética de repouso em pacientes com TDAH – e que deu origem ao primeiro artigo desta tese. Na sequência, são apresentados os objetivos, os métodos e os resultados do trabalho. Por fim, na discussão, os resultados são comentados à luz de uma perspectiva desenvolvimental, destacando como a ressonância magnética funcional de repouso tem contribuído para o entendimento dos aspectos evolutivos da arquitetura funcional do cérebro.

2. BASES CONCEITUAIS

2.1 TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE

Aspectos históricos

O transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) é definido pelo aparecimento precoce de sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade. A primeira descrição científica do que hoje se designa TDAH foi recentemente atribuída ao médico alemão Melchior Weikard que, em 1775, descreveu o transtorno de *attentio volubilis*, enfocando a desatenção. Na caracterização do transtorno, ele pondera: “*Every humming fly, every shadow, every sound, the memory of old stories will draw him off his task to other imaginations. Even his imagination, if and when it is copious, entertains him with a thousand minor subjects (...) That is what I call lack of attention* (Barkley e Peters, 2012).

Uma segunda descrição do TDAH aparece no trabalho do médico escocês Sir. Alexander Crichton, em 1798. No capítulo intitulado “Sobre a atenção e suas doenças”, ele descreve a desatenção e parece antecipar tanto a atual discussão sobre a dimensionalidade do transtorno, quanto o aspecto maturacional:

The incapacity of attending with a necessary degree of constancy to any one object, almost always arises from an unnatural or morbid sensibility of the nerves, by which means this faculty is incessantly withdrawn from one impression to another. It may be either born with a person, or it may be the effect of accidental diseases. When born with a person it becomes evident at a very early period of life, and has a very bad effect, inasmuch as it renders him incapable of attending with constancy to any one object of education. But it seldom is in so great a degree as totally to impede all instruction; and what is very fortunate, it is generally diminished with age.
(Crichton, 1798, apud Lange et al., 2010)

Em 1902, George Still publicou no Lancet uma série de artigos envolvendo 43 crianças com dificuldades no controle da atenção sustentada, a maioria também com traços de hiperatividade e um marcado déficit na regulação do comportamento (“inibição volitiva”) – então caracterizado como um déficit de “controle moral” (Still, 1902). Segundo Still, esse transtorno seria secundário a uma lesão cerebral adquirida, ocorreria mais em meninos e estaria associado a uma predisposição genética.

Alguns anos depois, uma epidemia de encefalite letárgica na Europa, entre 1917-1918, levou à observação de uma síndrome comportamental com características semelhantes àquelas descritas por Still, novamente sugerindo um transtorno mental adquirido. Denominada “disfunção cerebral mínima”, essa síndrome pós-encefalite era caracterizada por sintomas de hipercinesia, comportamento explosivo, disruptivo e distratibilidade (Barkley, 1997; Lange *et al.*, 2010). Já na década de 1930, a associação de agitação, impulsividade, dificuldades de aprendizagem e baixo grau de concentração foi chamada de “dano cerebral mínimo”, devido à semelhança com comportamentos resultantes de lesões ao sistema nervoso central.

Outro marco importante na história do transtorno foi a descoberta casual de Bradley, em 1937, acerca dos efeitos da benzedrina, um psicoestimulante. Bradley administrou a benzedrina a crianças com variados tipos de problemas de comportamento com o objetivo de reduzir a cefaleia pós-pneumoencefalografia, já que acreditava que a substância podia estimular o plexo coroide a produzir mais liquor. Embora não tenha ajudado a reduzir a cefaleia, a benzedrina melhorou o interesse das crianças pelas atividades escolares, que passaram a fazê-las de forma mais rápida e precisa (Bradley, 1937).

Nos sistemas diagnósticos modernos, a história do TDAH partiu de descrições que priorizavam os aspectos motores do transtorno. Nas décadas de 1950-1960, foi chamado de “síndrome da criança hiperativa” e “reação hipercinética da infância” – denominação esta utilizada em 1968 na segunda edição do Manual Diagnóstico e Estatístico da Associação Norte-Americana de Psiquiatria (DSM-II) (APA, 1968). A partir do DSM-III (APA, 1987), o componente de desatenção passou a ser mais valorizado na descrição e, no DSM-IV (APA, 2000), surgiu a classificação atual em três subtipos de TDAH: predominantemente desatento, predominantemente hiperativo/impulsivo e combinado, definidos a partir da distribuição de sintomas entre os diferentes domínios. O novo DSM-5, previsto para maio de 2013, não modificará de forma substancial a caracterização do transtorno.

Etiologia

Atualmente, o TDAH é entendido como uma síndrome de etiologia multifatorial. Um número cada vez maior de estudos aponta para um modelo no qual múltiplos fatores de risco, genéticos e ambientais, com tamanhos de efeito reduzidos, contribuem e interagem para o desenvolvimento do transtorno (Kieling *et al.*, 2008b; Nigg, Nikolas e Burt, 2010).

Estudos iniciais apontaram uma base genética ao demonstrar que o TDAH é duas a oito vezes mais frequente entre pais de crianças com TDAH do que na população em geral (Faraone, 2005). Estudos envolvendo famílias adotivas e biológicas reforçaram essa associação, demonstrando maior prevalência do diagnóstico em familiares de primeiro grau de famílias biológicas se comparados a famílias adotivas (Sprich *et al.*, 2000). Além disso, estudos envolvendo gêmeos, que comparam a concordância entre pares monozigóticos e dizigóticos, estimaram a herdabilidade do transtorno em mais de 70% (Mick e Faraone, 2008).

Apesar de todas essas evidências, ainda não foram identificados genes específicos que contribuam para aumentar significativamente o risco para o desenvolvimento de TDAH. Embora existam achados positivos em relação a diversos genes, principalmente ligados a sistemas de neurotransmissores, os resultados são frequentemente conflitantes, pouco replicados e, até o momento, apenas genes com pequenos tamanhos de efeito foram identificados. Dentre esses, destacam-se genes ligados ao sistema dopaminérgico (DAT1 ou transportador de dopamina; DRD4 ou receptor tipo 4 de dopamina; DRD5 ou receptor tipo 5 de dopamina), adrenérgico (ADRA2A ou receptor adrenérgico alfa-2A) e serotoninérgico (5-HTT ou transportador de serotonina; HTR1B ou receptor 1B de serotonina) (Gizer, Ficks e Waldman, 2009; Banaschewski *et al.*, 2010). Mais recentemente, estudos de varredura genômica, conhecidos como GWAS (do inglês *genome wide association studies*), apontaram também o papel de deleções e duplicações cromossômicas raras, conhecidas como variação do número de cópias (CNV), na etiologia do TDAH (Elia *et al.*, 2011).

Além disso, alguns fatores ambientais e psicossociais parecem interagir com fatores genéticos, aumentando o risco para o desenvolvimento do transtorno (Nigg, 2009). Sugere-se que adversidades nos períodos pré-natal (tabagismo, estresse materno) e perinatal (baixo peso ao nascer, prematuridade), e exposições mais tardias a fatores como chumbo, dieta inadequada, adversidades familiares e maus tratos possam interagir com fatores genéticos na via causal do TDAH.

Diversas etapas intermediárias se interpõem entre a identificação desses fatores etiológicos e a expressão final do transtorno. A integração dessas informações, formando um quadro amplo dos genes ao comportamento, é desafiadora e ainda não foi solucionada de forma plena. A seguir, os conceitos fundamentais relacionados à neurobiologia do TDAH serão explorados separadamente, buscando contudo uma integração dos diferentes níveis de análise (Figura 1).

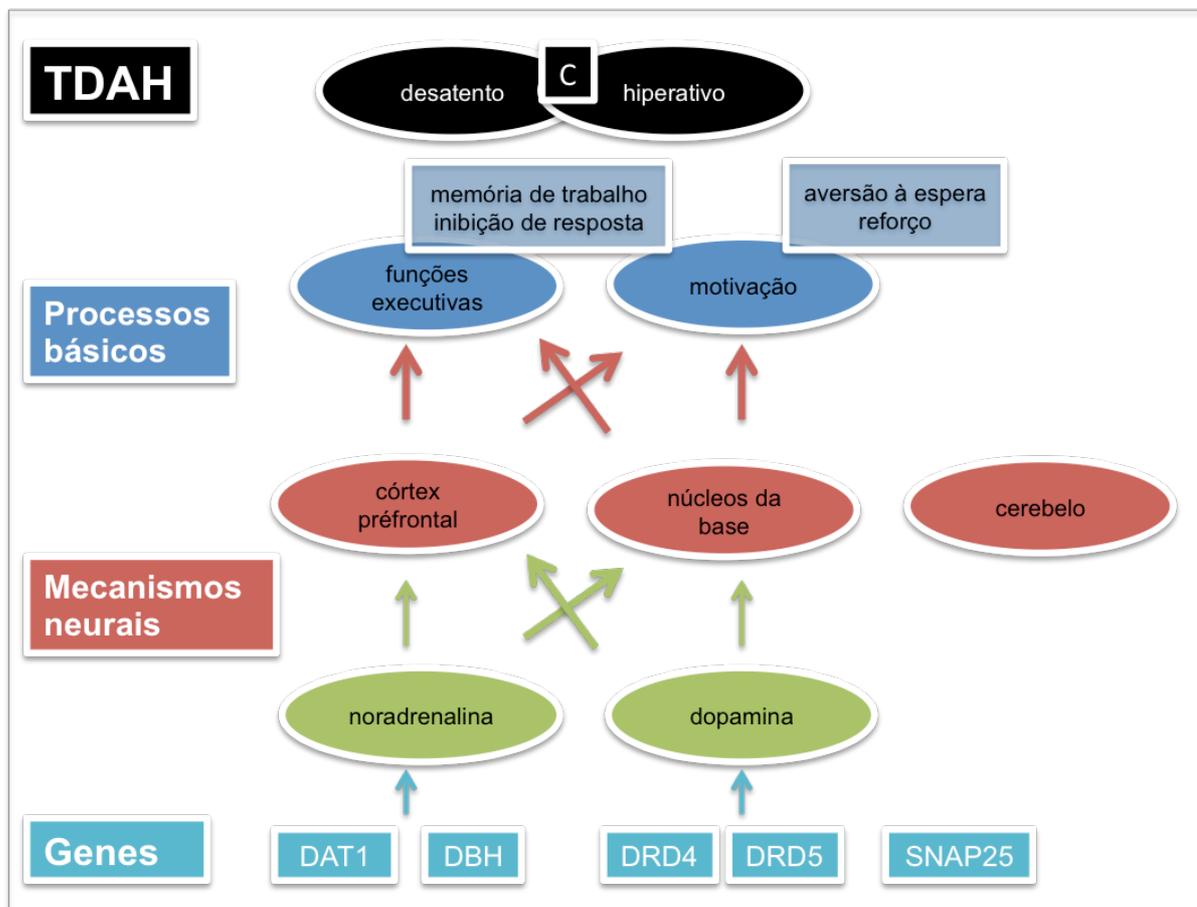


Figura 1. Representação esquemática dos principais elementos e níveis de organização envolvidos na fisiopatologia do TDAH (adaptado de (Tripp e Wickens, 2009).

Bases neurobiológicas

A chamada “hipótese catecolaminérgica”, que atribuiu o TDAH a uma desregulação das vias de transmissão dopaminérgica e noradrenérgica, tem dominado as explicações sobre a fisiopatologia do transtorno. A dopamina e a noradrenalina tem suas vias bioquímicas diretamente interligadas, sendo a primeira convertida na segunda por um processo de hidroxilação. Ambas atuam sobre os circuitos fronto-estriatais, envolvidos no controle de funções executivas e processos motivacionais relevantes ao TDAH, e tem seus níveis extracelulares aumentados pelo uso de estimulantes.

Historicamente, as funções executivas tiveram grande destaque na compreensão do TDAH. Funções executivas são as habilidades envolvidas no desempenho de ações voluntárias

organizadas e dirigidas a um fim, objetivo ou meta específico; assim, englobam as capacidades de focar, direcionar, regular, gerenciar e integrar informações, emoções e comportamento dirigidos à execução de tarefas ou à solução de problemas (Mattos *et al.*, 2003). Diferentes déficits cognitivos ligados a essas funções executivas foram propostos como centrais ao TDAH. Sergeant e Scholten (1983) propuseram a chamada “teoria energético-cognitiva”, sugerindo que o processamento central das informações em crianças TDAH era normal e que o déficit era restrito ao “output” ou à resposta motora (Sergeant, 2000). Swanson (Swanson *et al.*, 1991) propôs uma teoria cognitivo-anatômica baseada nas redes atencionais descritas por Posner e Petersen (Posner e Petersen, 1989). Esse modelo divide os processos atencionais em duas redes – a rede atencional dorsal (de orientação voluntária aos estímulos, com controle *top-down*) e ventral (de reorientação involuntária da atenção a novos estímulos ou estímulos salientes). Swanson argumenta que, em crianças com TDAH, o sistema posterior estaria intacto, sendo os déficits restritos ao sistema anterior. O modelo mais proeminente, contudo, foi o de Barkley (Barkley, R. A., 1997), que se baseava na teoria de Fuster sobre as funções do lobo frontal (Fuster, 1980). Barkley propôs que o TDAH era caracterizado por um déficit nuclear no controle inibitório ou inibição de respostas, o que levaria a outros sintomas cognitivos como manifestações secundárias.

A ideia de que existiria um déficit nuclear no TDAH, que justificaria todos ou a maioria dos outros déficits observados, foi desconstruída ao longo dos últimos anos. Em uma meta-análise envolvendo 83 estudos e 6700 indivíduos, Willcutt encontrou associações entre TDAH e todos os domínios testados – planejamento, vigilância, inibição de respostas, memória de trabalho verbal e visual, mudanças de foco; porém, os tamanhos de efeito desses déficits revelaram-se pequenos a moderados e pouco específicos ao TDAH (Willcutt, 2005). Este e outros trabalhos subsequentes (Nigg, 2005) foram um divisor de águas na literatura sobre os déficits cognitivos associados ao transtorno e ajudaram a consolidar o entendimento atual de que o TDAH é o resultado de múltiplos déficits neuropsicológicos, embora isoladamente nenhum deles pareça suficiente para caracterizar o transtorno (Willcutt *et al.*, 2010; Swanson, Baler e Volkow, 2011).

Embora exista uma vasta literatura sobre as bases orgânicas das funções executivas, a própria natureza integradora e multifacetada do conceito claramente impede que uma única estrutura, gene ou sistema neurotransmissor possa responder por estes processos. Ainda assim, o córtex pré-frontal é reconhecidamente a área-chave no controle das funções executivas, e o estudo do

comportamento de pacientes com lesões nessa região permitiu originalmente estabelecer muitos paralelos com os sintomas observados no TDAH. Indivíduos com lesões no córtex pré-frontal já foram descritos como facilmente distraídos, com dificuldade de filtrar estímulos sensoriais, com baixa capacidade de organização, planejamento e concentração e mais vulneráveis a interferências por estímulos irrelevantes (Arnsten, 2006). As evidências sobre o papel do córtex pré-frontal na regulação desses comportamentos são inúmeras e provenientes de diferentes modalidades de investigação, que vão da eletrofisiologia aos modelos animais (tanto roedores quanto primatas), passando pela neuroimagem funcional.

Sabidamente, o córtex pré-frontal não opera isoladamente esses processos, que dependem também dos núcleos da base. O estriado, em especial, recebe *inputs* de todo o neocórtex e reenvia a informação processada para áreas do córtex frontal implicadas em funções de planejamento motor, sequenciamento e aprendizagem. É sobre a regulação dos níveis de dopamina e noradrenalina neste circuito cortico-estriatal que atuam os estimulantes usados no tratamento do TDAH. Os exatos mecanismos neuroquímicos ainda não estão totalmente esclarecidos, mas as evidências atuais apontam para uma combinação de ações dopaminérgicas e noradrenérgicas no córtex pré-frontal, com ações dopaminérgicas subcorticais. Sabe-se hoje que os primeiros estudos com modelos animais sobre o mecanismo de ação do metilfenidato utilizaram doses muito altas de estimulantes, sustentando durante anos a polêmica sobre o risco de dependência associado a um pico de liberação dopaminérgica sobre o núcleo accumbens (Kuczenski e Segal, 1997). Estudos mais recentes – utilizando doses comparáveis às baixas doses orais administradas em seres humanos – demonstraram que a administração da droga provoca a liberação de uma pequena quantidade de noradrenalina no hipocampo e, principalmente, no córtex pré-frontal (aumento de 400%), onde também ocorre um significativo aumento nos níveis de dopamina (aumento de 250%) (Kuczenski e Segal, 2002; Arnsten, 2006; Berridge *et al.*, 2006).

Caracterização do transtorno e diagnóstico

De acordo com os critérios diagnósticos atuais (DSM-IV-TR), o TDAH caracteriza-se pela presença de sintomas de desatenção e/ou hiperatividade e impulsividade que se manifestem como um padrão comportamental mais intenso e frequente do que aquele tipicamente observado em indivíduos com a mesma idade ou nível de desenvolvimento. Estima-se que o TDAH afete em torno de 5% da população, com metanálises apontando prevalências que variam de 6,5% em crianças (Polanczyk *et al.*, 2007) a 2,5% em adultos (Simon *et al.*, 2009).

O TDAH é mais frequentemente diagnosticado em meninos, com razão entre meninos e meninas variando de 2,5:1 em estudos comunitários até 9:1 em populações clínicas (Gershon, 2002). Essa diferença se deve, em grande parte, a maior ocorrência de comportamentos disruptivos no sexo masculino, que resultam em busca por diagnóstico e tratamento precoces (Biederman *et al.*, 2005).

Embora possam ser observados ainda na primeira infância, em fase pré-escolar, os sintomas geralmente costumam se tornar mais evidentes a partir do início da vida escolar, quando o indivíduo passa a enfrentar demandas que requerem maior atenção e inibição de comportamentos motores não-relevantes. Alguns dos sintomas que causam prejuízo devem estar presentes em dois ou mais contextos (casa, escola, trabalho) e ter início na infância, havendo ainda significativa interferência no funcionamento social, acadêmico ou ocupacional do indivíduo.

Os Quadros 1 e 2 apresentam os nove sintomas de desatenção e os nove sintomas de hiperatividade/impulsividade que caracterizam o transtorno, conforme a definição atual. Um mínimo de seis sintomas, em uma mesma dimensão, deve estar presente para estabelecer o diagnóstico de acordo com os critérios do DSM-IV.

Quadro 1. Sintomas de desatenção
1. Dificuldade frequente em prestar atenção a detalhes, cometendo erros por descuido em atividades escolares ou de trabalho;
2. Dificuldade para manter a atenção em tarefas, aulas, leituras, jogos ou atividades de lazer;
3. Dificuldade de prestar atenção no que é dito ou impressão de não escutar quando lhe dirigem a palavra;
4. Dificuldade de seguir instruções e/ou de executar tarefas do início ao fim, frequentemente interrompendo ou deixando incompletas tarefas escolares, domésticas ou deveres profissionais;
5. Marcada desorganização pessoal, com dificuldade de manter seus objetos e espaços em ordem e de planejar corretamente o tempo necessário para cumprir tarefas e atividades;
6. Tendência a evitar, relutar ou postergar tarefas que exijam um esforço mental longo e

sustentado;

7. Perda recorrente de objetos (chaves, material escolar, telefone celular, objetos do vestuário, p.ex.) necessários para tarefas ou atividades do dia-a-dia;
8. Padrão frequente de distração ou perda de foco nas atividades por estímulos alheios e irrelevantes à tarefa;
9. Esquecimentos constantes em atividades diárias (compromissos, recados, tarefas, encontros).

A nova edição do manual diagnóstico, o DSM-5, que deverá ser lançado nos próximos meses, não mudará a descrição dos sintomas, nem o número mínimo necessário ao diagnóstico. A nova proposta prevê, no entanto, quatro importantes modificações aos critérios atuais: (1) mudança nos exemplos que ajudam a caracterizar os 18 sintomas do ponto de vista fenomenológico, contemplando agora aspectos observados no TDAH em adultos; (2) mudança no critério de idade de início, de sete para 12 anos de idade, uma vez que não há evidência de diferença no curso de sintomas, gravidade do transtorno, desfechos associados ou resposta ao tratamento entre crianças cujos sintomas iniciaram antes ou após os 7 anos de idade (Kieling *et al.*, 2010); (3) transformação dos subtipos de TDAH em apresentação atual, ou seja, a apresentação fenotípica passa apenas a caracterizar a apresentação no momento do diagnóstico; e (4) eliminação do critério que impedia o diagnóstico de TDAH na presença concomitante do diagnóstico de transtornos do espectro autista (Dalsgaard, 2012).

Quadro 2. Sintomas de hiperatividade/impulsividade

1. Agitar mãos, pés ou se remexer na cadeira com frequência;
2. Levantar diversas vezes em situações nas quais se espera que permaneça sentado (em sala de aula, palestras, cinemas e jantares, p.ex);
3. Correr dentro de ambientes fechados, ficar em pé sobre, saltar ou escalar móveis;
4. Brincar de forma muito chamativa e barulhenta, tendo dificuldade de se envolver calmamente em atividades de lazer;
5. Estar frequentemente “a mil” ou agir como se estivesse “a todo vapor”;
6. Falar em demasia;
7. Dar respostas precipitadas antes de as perguntas terem sido concluídas;
8. Ter dificuldade em esperar sua vez em filas, jogos ou quaisquer situações coletivas
9. Interromper ou se meter em conversas, atividades ou brincadeiras alheias.

Contrastando com as diretrizes do DSM, a definição de Transtorno Hiperativo (TH) da décima revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) da Organização Mundial da Saúde (OMS, 1993) requer a presença de sintomas concomitantemente nas três dimensões (i.e., desatenção, hiperatividade e impulsividade). Uma outra diferença importante entre os dois sistemas classificatórios é a possibilidade de diagnóstico simultâneo de comorbidades. Enquanto o DSM-IV exige apenas que os sintomas de TDAH não sejam mais bem explicados por outro transtorno mental, a CID-10 não permite o diagnóstico de TH na vigência de transtornos de ansiedade, bem como durante episódios maníacos ou depressivos.

Isoladamente, sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade podem ser decorrentes de diversos fatores não-relacionados ao TDAH, como problemas na vida de relação (com pais, cônjuges, amigos ou colegas, por exemplo), inadequação de sistemas educacionais e associação com outros transtornos mentais. Da mesma forma, considera-se que a ocorrência dos sintomas em um único ambiente ou de forma transitória não caracterizam TDAH. Portanto, o diagnóstico de TDAH é estabelecido de forma contextual, contemplando os seguintes fatores:

1. **Duração dos sintomas.** Embora o diagnóstico possa ser estabelecido tardiamente, apenas na idade adulta, tipicamente, indivíduos com TDAH apresentam uma história de vida com presença dos sintomas desde a infância. A presença de sintomas compatíveis com TDAH por curtos períodos (poucos meses) ou que se iniciam claramente após um desencadeante psicossocial (como, p.ex., separação dos pais, situações de luto ou perda de emprego) deve alertar para a possibilidade de um quadro secundário.
2. **Frequência e intensidade de sintomas.** Em crianças, o principal diagnóstico diferencial do TDAH é com o desenvolvimento normal, já que mesmo crianças e adolescentes sem TDAH apresentam algum grau de desatenção, hiperatividade e impulsividade. Os sintomas de TDAH apresentam característica dimensional (Bauermeister *et al.*, 2010), de modo que sintomas compatíveis com o diagnóstico serão encontrados em maior ou menor grau na população normal. Portanto, para o diagnóstico de TDAH é fundamental que *muitos* (pelo menos seis) dos sintomas de

desatenção e/ou de hiperatividade/impulsividade estejam presentes *frequentemente* na vida do paciente, desde a infância, causando prejuízo ao funcionamento individual.

3. ***Persistência dos sintomas em vários ambientes e ao longo do tempo.*** Os sintomas de TDAH ocorrem em vários ambientes (casa, escola e trabalho) e tipicamente se mantem de forma estável ao longo do tempo. Sintomas que ocorrem apenas em casa ou somente na escola devem alertar para a possibilidade de que a desatenção, a hiperatividade e a impulsividade sejam secundárias a uma situação familiar ou escolar problemática. Da mesma forma, grandes flutuações na sintomatologia, com períodos assintomáticos, não são características do TDAH.
4. ***Prejuízo clinicamente significativo.*** O diagnóstico só deve ser firmado na presença de sintomas que acarretem prejuízo na vida diária; do contrário, podem traduzir um estilo de funcionamento ou temperamento, sem necessariamente caracterizar um transtorno neuropsiquiátrico. Em cada estágio do desenvolvimento, o TDAH está associado a uma gama de desfechos negativos. Problemas associados ao TDAH incluem, entre crianças, um risco aumentado de pior desempenho escolar, além de repetências, suspensões e expulsões. Entre adolescentes, pode haver dificuldades nas relações familiares ou com pares, bem como ansiedade, depressão, tabagismo, uso precoce de substâncias psicoativas, agressão e problemas de conduta. Entre adultos, observa-se maior ocorrência de acidentes de trânsito, infrações criminais, mudanças de emprego, divórcios e maior grau de insatisfação com a vida pessoal e profissional (Kieling e Rohde, 2012).

O diagnóstico de TDAH é fundamentalmente clínico e baseado em critérios diagnósticos operacionais, não exigindo exames complementares de rotina. Testes de inteligência ou medidas neuropsicológicas não necessitam ser realizados de rotina na avaliação diagnóstica do transtorno, porém podem ser recomendados a fim de fornecer informações adicionais sobre o funcionamento e o potencial cognitivo do paciente. Até o momento, exames de imagem (incluindo tomografia computadorizada, ressonância magnética, SPECT ou PET) não possuem papel definido na avaliação de pacientes com TDAH, sendo reservados para ambientes de pesquisa ou investigação diferencial de quadros neurológicos (Bush, 2008). O mesmo vale para o eletroencefalograma (EEG), que não possui valor preditivo para o

diagnóstico e deve ser solicitado apenas na suspeita de outro diagnóstico comórbido ou subjacente.

Além dos sintomas comportamentais, sintomas neurológicos menores e inespecíficos foram descritas em associação com o TDAH. Alterações na coordenação motora, tanto fina quanto grosseira, podem ser observadas em crianças com TDAH (Pitcher, Piek e Hay, 2003), com séries antigas relatando alto valor discriminativo em testes de coordenação motora (Denckla e Rudel, 2004). Além disso, uma avaliação neurológica pode ser fundamental para a avaliação de patologias que possam mimetizar o TDAH. Embora pouco comum, um quadro fenomenológico semelhante ao TDAH pode ser confundido com traumatismo crânio-encefálico leve, distúrbios do sono, síndrome do álcool fetal, entre outros. A investigação de múltiplas etiologias que podem simular um quadro de TDAH deve ser considerada frente à incerteza no diagnóstico (Figura 2).

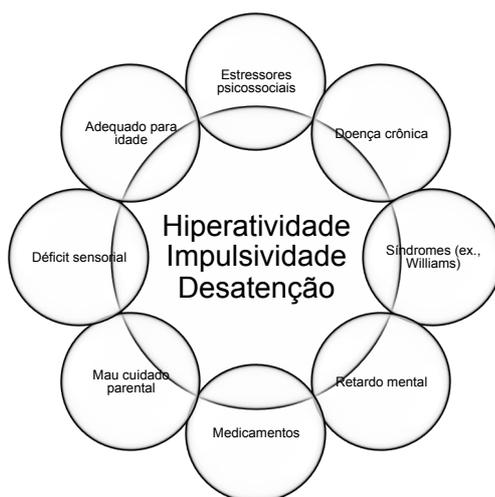


Figura 2. Diagnósticos diferenciais e condições que podem simular TDAH. Adaptado de (Blackman, 1999).

Comorbidades

A presença de comorbidades torna o processo diagnóstico e o tratamento mais complexos, com significativo impacto na história natural, prognóstico e manejo. A co-ocorrência de outros diagnósticos com TDAH é bastante frequente em amostras clínicas e comunitárias, tornando imprescindível uma avaliação abrangente na abordagem desses pacientes. Estudos nacionais e internacionais corroboram um perfil de comorbidades do TDAH no qual se destacam a co-ocorrência de outros transtornos disruptivos, transtornos de humor e ansiedade, bem como transtornos de aprendizagem (Souza *et al.*, 2004; Steinhausen *et al.*, 2006).

A sobreposição entre TDAH e outros transtornos externalizantes é provavelmente a mais estudada na literatura. Estudos clínicos e epidemiológicos indicam que a comorbidade entre TDAH e outros transtornos disruptivos – transtorno opositor desafiante (TOD) e transtorno de conduta (TC) – pode chegar a proporções entre 50% e 80% (Takeda *et al.*, 2012). A co-ocorrência de TDAH com transtornos de humor e de ansiedade é menos estudada, ficando entre 20% e 25% (Pliszka, 2000). Outra comorbidade importante é o transtorno de humor bipolar (THB); a relação entre TDAH e THB ainda não é completamente entendida, sobretudo pela sobreposição de alguns sintomas diagnósticos. Nesse sentido, acredita-se que o detalhamento acerca da evolução temporal dos sintomas possa ser indispensável para a definição diagnóstica (sendo a episodicidade característica de um quadro de humor) (Galanter e Leibenluft, 2008).

Transtornos de aprendizagem (TAP) também são encontrados entre pacientes com TDAH em uma proporção acima do esperado para a população em geral (chegando a 25% de comorbidade), sendo de extrema relevância social (Sexton *et al.*, 2011). Diversos modelos foram propostos para justificar a alta comorbidade entre TDAH e TAP, mas três tem recebido maior atenção (Rhee *et al.*, 2005). O primeiro sugere que os dois transtornos compartilham fatores de risco em comum, sejam eles neurobiológicos, genéticos, psicológicos ou sociais. O segundo admite que a presença de um transtorno aumenta o risco para o outro (problemas comportamentais atrapalhariam o processo de aprendizagem ou, alternativamente, dificuldades de aprendizagem exacerbariam comportamentos problemáticos). A terceira hipótese é a de que a comorbidade representa uma entidade à parte, distinta de ambos os transtornos quando considerados independentemente (Maughan e Carroll, 2006; Willcutt *et al.*, 2007).

Tratamento

O tratamento do TDAH envolve intervenções farmacológicas e psicoterápicas. As escolhas terapêuticas devem levar em consideração não apenas as evidências científicas de efetividade do tratamento, mas também as preferências do paciente e de sua família (Pliszka *et al.*, 2007).

Particularmente no caso de crianças e adolescentes, é recomendável o uso de psicoeducação e treinamento de estratégias de manejo para os pais e cuidadores, a fim de que aprendam a lidar

com os sintomas. Por exemplo, crianças com TDAH se beneficiam de um ambiente silencioso, consistente e sem maiores estímulos externos para estudarem em casa. O uso de agendas, calendários e regras escritas, bem como o emprego sistemático de reforço positivo e consequências negativas vinculadas ao comportamento-problema, são recomendados (Fabiano *et al.*, 2009).

Do ponto de vista farmacológico, como já discutido, o tratamento é baseado no uso de drogas moduladoras dos sistemas dopaminérgico e noradrenérgico. Os estimulantes e as anfetaminas (no Brasil, disponível exclusivamente na forma de pró-droga, a lisdexanfetamina) são considerados os tratamentos de primeira linha para o TDAH. Medicamentos pertencentes à classe dos antidepressivos (como a imipramina) e dos antihipertensivos (como a clonidina) também podem ser usados no tratamento (Biederman, Spencer e Wilens, 2004), porém com menor evidência de efetividade. A Tabela 1 apresenta os fármacos aprovados pelo FDA americano que estão disponíveis para tratamento do TDAH no Brasil.

Tabela 1. Fármacos aprovados pelo FDA para o tratamento do TDAH disponíveis no Brasil

Nome genérico (comercial)	Formulações disponíveis	Dose inicial usual	Dose máxima (conforme FDA)	Dose máxima (off-label)
Metilfenidato de liberação imediata (Ritalina®)	10 mg	5 mg 2x/dia	60 mg	>50 kg: 100 mg
Metilfenidato de ação prolongada (Ritalina LA®)	10, 20, 30, 40 mg	20 mg 1x/dia	60 mg	>50 kg: 100 mg
Metilfenidato de ação prolongada (Concerta®)	18, 36, 54 mg	18 mg 1x/dia	72 mg	108 mg
Lisdexanfetamina (Venvanse®)	30, 50, 70 mg	30 mg 1x/dia	70 mg	Desconhecida

*Formulações conforme disponibilidade no mercado norte-americano. FDA: *Food and Drug Administration*. Adaptado das diretrizes da *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* (Pliszka *et al.*, 2007).

O uso de estimulantes para o tratamento do TDAH está bem-estabelecido e é recomendado por diretrizes norte-americanas e europeias mais recentes como a primeira escolha no tratamento do transtorno (Taylor *et al.*, 2004; Pliszka *et al.*, 2007). Os tamanhos de efeito

observados em ensaios clínicos chegam a valores entre 0,8 e 1,1, ocorrendo uma resposta clínica em 65% a 75% dos casos (em comparação com 5% a 30% para o uso de placebo), com alguma superioridade das anfetaminas sobre o metilfenidato (Faraone e Buitelaar, 2010; Faraone e Glatt, 2010). Os estimulantes apresentam um perfil de resposta e de efeitos adversos dose-dependente, não havendo evidência de efeito diferencial de acordo com o sexo ou a faixa etária.

Recomenda-se que o uso de estimulantes seja acompanhado por uma monitoração de eventos adversos, que apesar de frequentes, geralmente são leves e transitórios. Entre os pontos mais controversos em relação ao uso de estimulantes estão os seguintes:

1. *Potencial de abuso*: dado o potencial de abuso das drogas estimulantes, há uma preocupação especial com sua prescrição para pacientes com TDAH. Diferenças sobretudo na via de administração distinguem o uso terapêutico do não-terapêutico, estando o primeiro associado a um aumento lento e gradual nos níveis de dopamina e o segundo possivelmente relacionado a um rápido aumento nos níveis dopaminérgicos. Estudos naturalísticos prospectivos não evidenciam que o tratamento com estimulantes aumente o risco para abuso de substâncias (Mannuzza *et al.*, 2008). Todavia, é importante lembrar que preparações de ação imediata tem maior potencial de uso inapropriado, enquanto formulações de longa ação dificilmente se prestam para uso inalatório ou injetável, e tomadas únicas diárias facilitam a supervisão por parte dos pais.
2. *Interferência no crescimento*: algumas evidências sugerem que o uso de estimulantes pode estar associado a uma redução no crescimento pômbero-estatural, mas os dados são conflitantes (Biederman *et al.*, 2010). De modo geral, sugere-se que tais reduções são, em média, pequenas, reversíveis com a suspensão do tratamento e geralmente atenuadas com o passar do tempo, sem impacto sobre a altura final.
3. *Efeitos cardiovasculares graves*: relatos de morte súbita em pacientes em uso de estimulantes para o tratamento do TDAH geraram considerável preocupação em relação aos efeitos cardiovasculares desses medicamentos. Em 2006, o FDA determinou a colocação de um alerta aos rótulos dos estimulantes indicando que seu uso estava contra-indicado em crianças com alterações cardíacas estruturais graves,

miocardiopatias e arritmias cardíacas devido ao potencial risco de vulnerabilidade adicional à ação simpaticomimética exercida por esses medicamentos. Recomendações atuais indicam que o uso de estimulantes em crianças e adolescentes saudáveis com TDAH está associado a pequenas elevações na pressão arterial (<5 mmHg) e na frequência cardíaca (<10 bpm), sendo extremamente raro que jovens em uso de estimulantes apresentem eventos cardiovasculares graves durante o tratamento, não existindo diferenças em relação ao grupo de jovens que não utilizam estimulantes. Grandes estudos populacionais publicados recentemente, agregando dados de mais de 1 milhão de crianças e adolescentes e mais de 150 mil adultos com TDAH, não encontraram qualquer evidência de associação entre risco cardiovascular e uso de estimulantes (Cooper *et al.*, 2011; Habel *et al.*, 2011).

4. *Tiques e epilepsia*: inicialmente considerada uma contraindicação formal para o tratamento com estimulantes, sabe-se hoje que o tratamento com estimulantes não necessariamente piora tiques ou quadros de síndrome de Tourette, cabendo apenas uma monitorização clínica atenta (Kurlan, 2002). Do mesmo modo, apesar da reduzida literatura disponível, os dados sugerem que fármacos como metilfenidato podem ser utilizados em pacientes com epilepsia bem controlada (Torres, Whitney e Gonzalez-Heydrich, 2008).

Recomenda-se que, após a escolha da dose inicial, de acordo com o peso, aumentos de dose sejam feitos a cada uma a três semanas até que uma das três situações ocorra: remissão de sintomas, aparecimento de sintomas adversos ou alcance de dose máxima do estimulante. Formulações de liberação prolongada têm a vantagem de única tomada diária, facilitando a adesão ao tratamento, embora tenham um custo significativamente mais elevado.

Além de reduzir os sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade, existem evidências de que o tratamento com estimulantes também ameniza uma ampla gama de problemas associados ao TDAH. Cumprimento de tarefas, desempenho acadêmico e funcionamento social são alguns dos fatores para os quais se relatam melhoras com o tratamento. Crianças tratadas teriam uma melhora na capacidade de comunicação, com menos interações negativas, melhorando a qualidade das interações facilitando intervenções psicossociais voltadas às famílias. Cognitivamente, os estudos têm documentado que os estimulantes induzem melhoras em medidas de vigilância, impulsividade, tempo de reação,

memória de curto prazo e aprendizagem verbal e não-verbal em crianças com TDAH (Biederman, Spencer e Wilens, 2004).

2.2 O PAPEL DA NEUROIMAGEM NO TDAH

A busca por biomarcadores é um tópico de interesse comum a diversos transtornos neuropsiquiátricos. Nos últimos anos, especialmente ao longo do período de revisão do DSM-IV-TR, uma grande expectativa foi criada em torno da possibilidade de incorporar testes, exames ou outras formas de avaliação objetiva aos critérios diagnósticos para transtornos mentais (Hyman, 2007; Bush, 2008; Regier *et al.*, 2009). As lacunas substanciais no conhecimento acerca da neurobiologia dos transtornos mentais – este mesmo, como observa (Hyman, 2007), um termo anacrônico, conservado de uma época na qual não havia consenso sobre as bases cerebrais desses distúrbios – derivam fundamentalmente da dificuldade de caracterizar os circuitos e os mecanismos subjacentes às funções cerebrais superiores e a complexidade das bases genéticas do desenvolvimento normal, anormal e da variação comportamental. A virtual inexistência de biomarcadores bem validados e o conhecimento ainda incipiente sobre as bases fisiopatológicas desses transtornos impediu a incorporação de neurociência ao diagnóstico e, até hoje, a descrição fenomenológica prevalece sobre qualquer informação fisiopatológica.

No caso do TDAH, em particular, a identificação de marcadores biológicos – sejam eles proteínas séricas, polimorfismos genéticos ou achados de neuroimagem – traria benefícios não apenas teóricos, contribuindo para um melhor entendimento da fisiopatologia, mas também ganhos práticos, ajudando a aumentar a discutida validade do diagnóstico (Blackman, 1999; Faraone, 2005). Apesar de ser um dos transtornos do desenvolvimento mais diagnosticados na prática clínica e mais estudados cientificamente, ainda existem discussões na literatura sobre a real existência do TDAH – embora, claramente, essas críticas apareçam em número quase insignificante frente ao volume de estudos sobre o transtorno. Alguns desses críticos afirmam que o TDAH não representa um transtorno, mas o extremo do espectro de variação normal, sendo o comportamento causado por excesso de energia da criança, aulas e atividades escolares enfadonhas, pais estressados e professores sobrecarregados (Breggin, 2001). Outros baseiam-se na ausência de marcadores genéticos e

neuroanatômicos, no desempenho imperfeito das escalas diagnósticas e na incapacidade dos testes neuropsicológicos de diferenciar pacientes e controles para questionar a validade do TDAH (Furman, 2008).

Nesse sentido, o aprimoramento das técnicas de neuroimagem vem permitindo avançar no conhecimento dos substratos anatômicos, funcionais e moleculares do cérebro *in vivo*, contribuindo – ainda que não tanto quanto o aspirado – para um melhor entendimento da fisiopatologia do TDAH e de outros transtornos neuropsiquiátricos. Estudos de neuroimagem estrutural realizados nas duas últimas décadas demonstram que crianças com TDAH possuem, em média, volumes cerebrais menores do que controles saudáveis (Castellanos *et al.*, 2002). A maioria das evidências sugere que essa redução volumétrica é atribuível majoritariamente a diferença de volume nos núcleos da base, reforçando o modelo de disfunção fronto-estriatal. A metanálise de Valera (2007) confirmou esse achado de redução generalizada do volume cerebral no TDAH, com as maiores diferenças observadas no vermis cerebelar, corpo caloso e núcleo caudado direito (Valera *et al.*, 2007). Na metanálise de Nakao (2011), a redução da substância cinzenta no TDAH foi atribuída a diferenças de volume no putâmen, caudado e globo pálido (Nakao *et al.*, 2011). Frodl (2012), em uma metanálise de 11 estudos de morfometria baseados em voxels (VBM), encontrou as maiores alterações no globo pálido e putâmen direito em crianças, e no cíngulo anterior em adultos (Frodl e Skokauskas, 2012). Esses dois últimos estudos ainda avaliaram o efeito dos estimulantes, sugerindo que o tratamento estaria associado a uma redução ou até mesmo normalização dessas alterações estruturais em pacientes com TDAH.

Dado o caráter desenvolvimental do transtorno, estudos longitudinais são essenciais para caracterizar a natureza dinâmica das alterações estruturais no TDAH, que refletem – ou são responsáveis por – as diferentes apresentações clínicas durante o desenvolvimento. O grande marco dentre esses estudos demonstrou que crianças com TDAH apresentam um atraso de aproximadamente três anos até atingir o pico de maturação cortical, principalmente no córtex pré-frontal (Shaw *et al.*, 2007). Os autores também demonstraram que a medida inicial de espessura do córtex pré-frontal medial discrimina pacientes em relação ao prognóstico – pacientes com uma redução sustentada da espessura cortical nessa região tem pior evolução clínica, definida com base no funcionamento global ou na persistência do diagnóstico. Também a normalização da espessura do córtex parietal direito mostrou-se capaz de separar as trajetórias de desenvolvimento dos grupos de bom e mau prognóstico (Shaw *et al.*, 2006).

Mais recentemente, o mesmo grupo demonstrou uma maior taxa de crescimento da porção mais anterior do corpo caloso em 236 participantes com TDAH e 230 controles saudáveis com média de idade de 10, 12, 15 e 17 anos. Os autores sugerem que essa taxa acelerada de crescimento esteja diretamente relacionada às assimetrias muitas vezes descritas nos estudos estruturais de TDAH (Gilliam *et al.*, 2011).

Apesar de as evidências convergentes advindas de estudos de farmacologia, genética, neuropsicologia e neuroimagem sugerirem um comprometimento principalmente de circuitos frontoestriatais, entende-se atualmente que o transtorno provavelmente resulte de alterações difusas, incluindo, além do córtex frontal e dos núcleos da base, estruturas como o córtex parietal e o cerebelo (Kieling *et al.*, 2008b; Cortese e Castellanos, 2012). Fundamentalmente, porém, a grande mudança conceitual no entendimento das bases cerebrais do transtorno adveio dos estudos de neuroimagem funcional – em particular da neuroimagem funcional de repouso – que permitiram trazer o conceito de *redes* para o centro da discussão sobre a fisiopatologia do TDAH.

Princípios da conectividade funcional de repouso

A ressonância magnética funcional detecta pequenas alterações hemodinâmicas no tecido cerebral, expressas por meio do sinal BOLD (*blood oxygen dependent level*). Embora os mecanismos precisos que interligam atividade neuronal e sinal BOLD ainda sejam objeto de investigação, sabe-se que a ativação neuronal leva a um aumento no consumo de adenosina trifosfato (ATP), o que implica em aumento na demanda por glicose e oxigênio. Para suprir a necessidade desses substratos, ocorre um aumento da perfusão local. Ou seja, um aumento de atividade neuronal em uma região provoca um aumento local no volume e no fluxo de sangue. A molécula de hemoglobina, que transporta o oxigênio no nível celular, tem duas formas de apresentação – oxigenada (Hb) e desoxigenada (dHB), com diferentes propriedades magnéticas. Enquanto a Hb é diamagnética, a dHB é paramagnética, distorcendo o campo magnético de forma mais acentuada. A medida que a Hb chega ao tecido, atravessa os capilares e libera o oxigênio, ela se transforma em dHB. É a dinâmica dessa variação na concentração relativa de Hb e dHB que é captada pela ressonância como indicativo de consumo de oxigênio (e, portanto, de atividade neuronal), sendo traduzido como um sinal mensurável, o BOLD (Huettel, Song e McCarthy, 2004).

Tradicionalmente, os estudos de ressonância magnética funcional (fMRI) empregam paradigmas baseados na realização de tarefas (sensoriais, motoras, linguísticas, etc.) para analisar a atividade cerebral. A ideia básica por trás desse modelo é que a realização de uma tarefa específica impõe ao cérebro uma demanda adicional de energia, e que assim, a partir de uma subtração (estado ativado – estado de repouso), seria possível identificar padrões de ativação ou desativação (i.e., aumentos ou diminuições de sinal do sinal BOLD) em determinadas regiões cerebrais, gerando mapas relacionados ao processo cognitivo em investigação.

Contrastando com esse modelo baseado em tarefas, a conectividade funcional em estado de repouso ou *resting state functional connectivity* (rsFC) analisa a atividade cerebral na ausência de qualquer tarefa específica. Nesses estudos, os sujeitos são escaneados sem que seja demandada a execução de uma atividade ou que seja apresentado qualquer tipo de estímulo específico. Os indivíduos são solicitados apenas a permanecer em repouso, tipicamente olhando para uma “+” projetada na tela, com o mínimo movimento possível. Essa condição de repouso representa tradicionalmente o *background* (ou o controle) contra o qual são comparadas as imagens obtidas nos estudos baseados em tarefas (*task-based*). O interesse em analisar essa condição de repouso surgiu a partir da observação original de Biswal (1995) (Biswal *et al.*, 1995) de que havia um padrão coerente de oscilação neuronal de baixa frequência (<0,1 Hz) entre amplos circuitos neuroanatômicos funcionais previamente conhecidos. Biswal observou que o sinal BOLD extraído do córtex somatomotor primário esquerdo correlacionava-se com o sinal extraído de outras regiões corticais relacionadas ao sistema motor (córtex motor primário direito e área motora suplementar), mesmo na ausência de atividade motora durante o exame. Esse achado deu impulso para a replicação desse resultado em relação a outros sistemas funcionais conhecidos e hoje está estabelecido também para o sistema auditivo (Cordes *et al.*, 2000), visual (Lowe, Mock e Sorenson, 1998), de linguagem (Hampson *et al.*, 2002), atencional (Fox *et al.*, 2006) e outros (Figura 3).

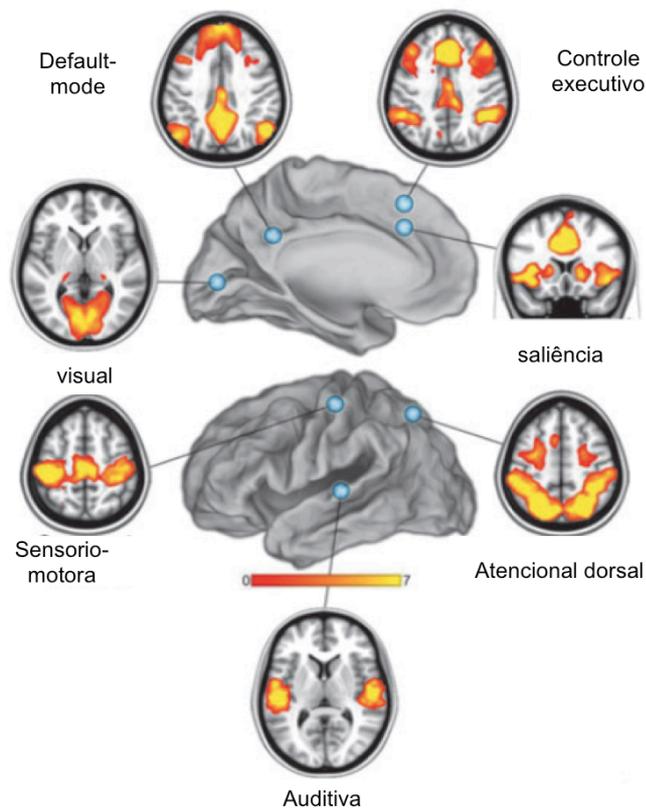


Figura 3. Representação esquemática de sete das principais redes obtidas em estado de repouso. (Adaptado de Raichle, 2011)

O que esses achados demonstram é que existe um padrão intrínseco, sincronizado e mensurável de atividade cerebral espontânea (i.e., independente de atividades ou tarefas), que permite o mapeamento simultâneo de múltiplas redes neurais no repouso ou na ausência de atividades relacionadas especificamente à função dessas redes. Acredita-se que essas oscilações de baixa frequência identificadas no repouso estejam associadas à conectividade de redes neuronais amplas e espacialmente distribuídas (as chamadas *large-scale networks* ou redes de larga escala), sendo a contraparte e possivelmente modulando a atividade de redes menores, mais localizadas, e garantindo assim a conectividade entre regiões cerebrais distantes, com fracas ligações sinápticas (Buzsáki e Draguhn, 2004).

O entendimento de que aquilo que anteriormente era tido como um “ruído” a ser filtrado das análises de fMRI representa, na verdade, uma flutuação ou oscilação espontânea de redes corticais fornece a oportunidade de investigar uma parcela importante e previamente negligenciada da atividade cerebral. O cérebro humano representa apenas 2% da massa corporal total, mas consome, em repouso, 20% dos recursos energéticos em suporte à atividade neuronal. Contudo, o aumento do metabolismo neuronal em resposta à realização de

tarefas é relativamente pequeno – não mais que 5% – se comparado ao consumo energético no repouso (Fox e Raichle, 2007). Além disso, a diferença observada entre populações clínicas e de sujeitos normais nesse consumo, secundário à execução de tarefas, é ainda menor (geralmente inferior a 1%) (Raichle e Mintun, 2006). Juntamente com aspectos práticos relacionados à exequibilidade do método (que depende menos da colaboração e da capacidade cognitiva dos sujeitos do que os paradigmas baseados em tarefa), esses fatores reforçam a relevância da aplicação de técnicas de rsFC.

Default-mode network

A rede mais consistentemente mapeada e mais extensivamente investigada em estudos de rsFC é a chamada *default mode network* (DMN) (Figura 4). Essa rede é considerada de ampla escala por envolver áreas situadas em diferentes regiões cerebrais, englobando o córtex pré-frontal medial, precúneo/cíngulo posterior e córtex parietal lateral inferior e lobos temporais mediais (Greicius *et al.*, 2003). A principal característica dessa rede é seu padrão sistemático de desativação ou atenuação durante a realização de tarefas de quaisquer natureza, sendo por isso considerada prototípica do repouso. Embora muito explorada em estudos de rsFC, a conceitualização original da rede partiu de estudos de PET, nos quais se observou um conjunto consistente de regiões cerebrais cuja atividade metabólica, independente da tarefa executada, sistematicamente se atenuava em resposta à realização de tarefas ou demandas cognitivas (Raichle *et al.*, 2001).

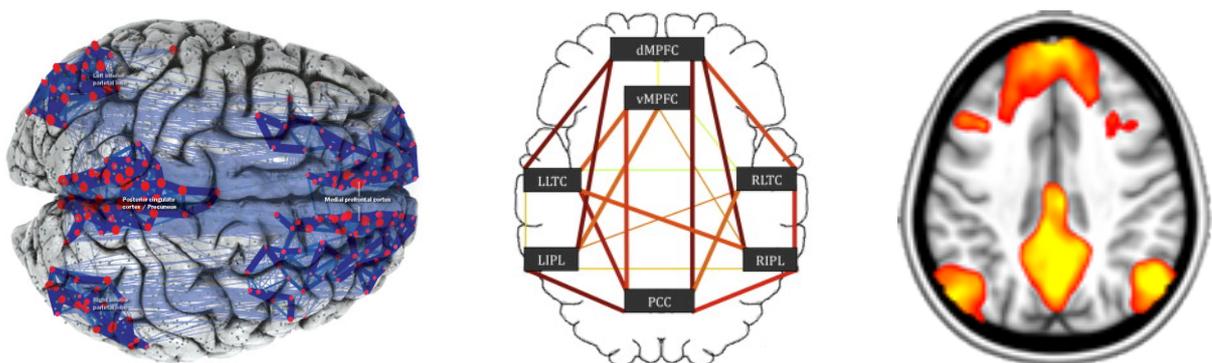


Figura 4. Representações esquemáticas da default mode network (DMN). Imagens extraídas respectivamente de (Sporns e Korenblat, 2009; Raichle, 2010; De Havas *et al.*, 2012)

Pouco tempo após a descrição da DMN, descobriu-se a existência de uma outra rede “antagônica” a ela; na verdade, trata-se de uma rede temporalmente anticorrelacionada à DMN (i.e., negativamente correlacionada), cujas regiões envolvidas se ativam na transição

para a realização de tarefas atencionais (Fox *et al.*, 2005). Essa rede é composta pelo córtex pré-frontal dorsolateral, pelas áreas motora suplementares e por algumas regiões do córtex parietal. O alto grau de anticorrelação temporal entre a DMN (*task-negative*) e essa rede (*task-positive*) sugere que elas mantem uma relação recíproca, estreita e possivelmente antagônica, no que diz respeito às suas funções, sendo potencialmente dois componentes de uma mesma rede complexa (Fox *et al.*, 2005).

Embora ainda não se saiba claramente qual o papel específico de cada uma dessas redes ou sub-redes, sugere-se que elementos da rede *task-negative* (a DMN propriamente dita) estariam associados a uma orientação introspectiva, com atenção voltada para a mentalização, a percepção do self, memórias autobiográficas e teoria da mente (Gusnard *et al.*, 2001; Gusnard, 2005; Spreng e Grady, 2010). Assume-se que essa rede estaria relacionada a processos mentais “irrelevantes”, como divagações, pensamento interior, monitoramento do ambiente ou do próprio estado mental, os quais seriam suprimidos em situações de demanda cognitiva ou atencional (Gusnard *et al.*, 2001; Raichle *et al.*, 2001; Fransson, 2005). Já a rede *task-positive* estaria implicada na seleção ou preparação de respostas, no planejamento de atos voluntários, cumprindo uma função de extrospecção e monitoramento do ambiente com o fim de preparar ações e respostas (Fransson, 2005; 2006; Uddin, L. Q. *et al.*, 2008). O mapeamento espacial e a forte anticorrelação temporal entre essas redes foram repetidamente documentados, sendo replicados por diferentes centros, empregando diversas técnicas de análise (Uddin, L. Q. *et al.*, 2008; Fox *et al.*, 2009; Franco *et al.*, 2009). Outros estudos demonstraram que a atividade da DMN persiste em algum grau mesmo em condições de muito baixo estímulo, como durante os estágios iniciais do sono (Horovitz *et al.*, 2008), sob sedação leve (Greicius *et al.*, 2008) e em estados comatosos (Vanhaudenhuyse *et al.*, 2010).

Ainda que a exata função da DMN seja discutível, não há dúvidas de que a sua atividade relaciona-se a processos típicos da situação de repouso, estímulo-independentes, já tendo sido descrita como a rede de *mind wandering* (Gruberger *et al.*, 2011). Quaisquer que sejam os processos específicos que estejam associados a esta rede, sabe-se que eles devem ser suprimidos a fim de permitir uma melhor resposta cognitiva à demanda situacional. Assim, a atenuação dessa rede seria o correlato neurobiológico da interrupção dos processos mentais que ocorrem no repouso ou durante a ausência de demandas ou tarefas cognitivas específicas (Gusnard, 2005). A incapacidade de suprimir a DMN ou o seu inesperado engajamento durante a execução de tarefas vem sendo relacionados a lapsos, erros e distrações cometidos

em testes cognitivos, enquanto desempenhos satisfatórios tem sido associados a capacidade de suprimir ou inibir a DMN (Daselaar, Prince e Cabeza, 2004; Hester *et al.*, 2004; Polli *et al.*, 2005; Kelly *et al.*, 2008). Assim, por exemplo, um estudo demonstrou que uma maior variabilidade individual no tempo de resposta (RT) está associado à maior dificuldade de inibir a DMN durante a execução de tarefas (Weissman *et al.*, 2006).

Com base nessas observações, (Sonuga-Barke e Castellanos, 2007) propuseram um modelo específico de interferência da DMN no TDAH, estabelecendo a chamada *default-mode interference hypothesis* (Figura 5):

... spontaneous low frequency activity in the task-negative component of the default network which is routinely attenuated during goal directed tasks, can under certain circumstances (e.g., suboptimal motivational states or in individuals with attention disorders) persist into or reemerge during periods of task-related active processing to such an extent that it competes with task-specific neural processing and creates the context for periodic attentional intrusions/lapses and cyclical deficits in performance; the temporal signature of the task-negative fluctuations being mirrored in patterns of attention and performance (Sonuga-Barke & Castellanos, 2007, p.981).

Assim, conforme propõem os autores, pensamentos auto-referenciais, introspectivos, que são inicialmente atenuados com sucesso após a transição do estado de repouso para o estado dirigido, começam a reemergir com a passagem do tempo, à medida em que a atividade se torna progressivamente repetitiva ou monótona. Isto levaria a uma probabilidade crescente de intrusões espontâneas de pensamentos introspectivos e, em seguida, para um padrão de atenção flutuante, lapsos ocasionais e periódicos, bem como variabilidade de desempenho.

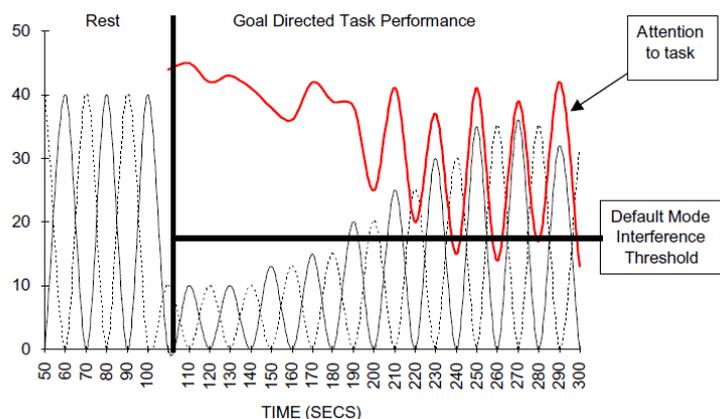


Figura 5. Representação da hipótese de interferência da DMN no TDAH. À esquerda, padrão de oscilação da DMN em repouso; à direita, oscilação esperada do sinal BOLD da DMN durante a realização de tarefa (atividade dirigida), com supressão inicial do sinal e gradual aumento de amplitude, até atingir um *threshold* de ativação e interferência na tarefa (extraído de Sonuga-Barke & Castellanos, 2007).

A hipótese implica que, ao menos em parte, os lapsos atencionais – e mais especificamente a típica variabilidade observada ao longo do tempo no desempenho em testes neuropsicológicos – em pacientes com TDAH seriam consequentes à ativação ou interferência da DMN. A não supressão da rede, associada a pensamentos introspectivos e não-relacionados à tarefa, se refletiria assim em interferência sobre a atividade de outras redes pertinentes, relacionadas ao objetivo da tarefa.

Como destacam os autores, embora o modelo gere uma série de hipóteses testáveis, limitações em relação às técnicas de análise dos dados obtidos por fMRI ainda limitam a sua confirmação ou refutação definitiva. Contudo, existem algumas evidências favoráveis a esse testagem. (Fassbender *et al.*, 2009), usando um paradigma de memória de trabalho para comparar o desempenho de um grupo de crianças de desenvolvimento típico a crianças com TDAH, demonstraram que embora ambos os grupos desativem progressivamente a DMN conforme o aumento da complexidade da tarefa executada, essa desativação é significativamente menor em crianças com TDAH. Além disso, demonstraram que a não-atenuação da DMN correlaciona-se positivamente com uma maior variabilidade individual no tempo de resposta ao estímulo (Fassbender *et al.*, 2009). Outro grupo demonstrou que o uso de psicoestimulantes em pacientes com TDAH aumentava significativamente a supressão da DMN durante a execução de tarefas cognitivas (medidas pelo teste de Stroop): enquanto sob uso de medicação, não foi observada diferença na supressão entre indivíduos no grupo TDAH ou controle, quando os pacientes foram escaneados sem medicação, houve diferença entre os

grupos, sugerindo que os estimulantes podem reduzir os sintomas de TDAH, em parte, através de uma normalização da atividade nessa rede (Peterson *et al.*, 2009).

Em ambos os casos, a hipótese da interferência da DMN foi corroborada com base em estudos de fMRI envolvendo um paradigma de tarefas. De fato, a hipótese faz alusão direta a um fenômeno potencialmente observável nesse tipo de estudos (i.e., ao longo de uma tarefa cognitiva prolongada, repetitiva, com baixo grau de motivação, os indivíduos com TDAH tenderiam a apresentar uma não-supressão, não-atenuação ou interferência da DMN, representando o retorno a uma atividade mental não-dirigida, não-focada, introspectiva). Contudo, o cerne do modelo, a DMN, é uma rede prototípica do repouso ou da ausência de atividade dirigida.

A literatura sobre a atividade cerebral de repouso no TDAH, do ponto de vista dos estudos de rsFC, até o presente momento, é caracterizada majoritariamente por estudos que avaliam a conectividade entre regiões putativamente implicadas na fisiopatologia do transtorno, definidas *a priori*, e outras áreas cerebrais não-especificadas. Esses estudos são baseados em técnicas de análise de conectividade denominadas *seed-based*, nas quais se busca a correlação da atividade entre uma região de interesse (*region-of-interest*, ROI) e a atividade em todos os outros voxels no cérebro. Além das técnicas voltadas a avaliar a conectividade entre regiões cerebrais distantes, muitos outros estudos de rsFC no TDAH utilizam técnicas de análise que enfatizam a atividade local, e não a conectividade à distância. Dentre esses “métodos locais” se destacam o *regional homogeneity* (ReHo) e a *amplitude of low frequency fluctuations* (ALFF). Considerados complementares entre si, o ReHo mede a coerência do sinal de um voxel com seus voxels vizinhos, enquanto o ALFF é uma medida indireta da intensidade da atividade cerebral espontânea (ou do sinal) em uma determinada região ou área cerebral.

A seção seguinte apresenta uma revisão da literatura sobre rsFC no TDAH. Embora uma síntese desses resultados seja difícil e imprecisa, pode-se dizer que, em conjunto, esses estudos demonstram diferenças de grupo (TDAH versus controles) tanto na conectividade funcional (principalmente em relação à DMN) quanto na atividade neuronal de repouso (principalmente em relação ao córtex motor). Contudo, a variabilidade das técnicas de análise, das áreas investigadas e das características clínicas e demográficas dos grupos limita a

interpretação conjunta dos achados, para além de que eles sugerem diferenças de conectividade e funcionamento intra- e inter-regionais.

2.3 TDAH E RESSONÂNCIA FUNCIONAL DE REPOUSO

Conectividade funcional baseada em ROIs

A sincronia do sinal BOLD extraído a partir de duas regiões cerebrais distintas em repouso é considerada indicativa de uma ligação, ou conectividade funcional, entre as áreas. A análise baseada em regiões de interesse (ROI) (ou *seeds*) mede a correlação entre a atividade BOLD em duas regiões ou, ainda, entre uma região de interesse e a atividade BOLD em todos os outros voxels no cérebro. Outra opção é trabalhar com vários ROIs distribuídos em múltiplas regiões e buscar a correlação de uns com os outros (Margulies *et al.*, 2010).

No TDAH, esta abordagem tem sido usada principalmente para investigar a conectividade da DMN. A maioria dos estudos têm encontrado evidências de uma menor conectividade da DMN (ou seja, uma menor conectividade entre seus componentes) em pacientes com TDAH em comparação com controles. Ao colocar uma semente nas regiões medianas posteriores do precúneo (PC) / cíngulo posterior (pCC), diferentes grupos encontraram menor conectividade com regiões frontais da DMN, particularmente o córtex pré-frontal medial (MPFC), em crianças e adultos com TDAH (Fair *et al.*, 2010; Chabernaud *et al.*, 2011; Qiu *et al.*, 2011). Em contraste, mas de acordo com o resultado anterior, maior conectividade intra-DMN foi descrita em associação com maiores escores de internalização, conforme medido *pelo Child Behavior Checklist* (CBCL), enquanto um aumento dos escores de externalização foram associados com menor anti-correlação entre DMN e redes *task-positive*, tais como cíngulo anterior dorsal (dACC), independentemente do diagnóstico de TDAH (Chabernaud *et al.*, 2011).

O dACC, região executiva associada a múltiplos déficits no TDAH (Bush, 2011), tem também sido foco de investigações em análises baseadas em ROI. Além de seu papel na regulação autonômica (Critchley *et al.*, 2003), o dACC é considerado crítico na regulação do controle cognitivo sobre o comportamento, desempenhando um papel importante na atenção, reconhecimento de alvos, detecção de novidades, inibição de respostas, percepção de erros e

motivação (Posner *et al.*, 2007). Este perfil de funções o liga diretamente a uma rede de *task-positive* e, portanto, anticorrelacionada com a DMN. Essa possível anticorrelação dACC-DMN tem sido um tema recorrente de investigação. Uma menor (ou mais fraca) correlação negativa entre circuitos *task-positive* e *task-negative* foi demonstrada em pacientes com níveis elevados de sintomas externalizantes (Chabernaud *et al.*, 2011) e também em sujeitos com TDAH em comparação com controles, em duas amostras independentes (Castellanos, F. Xavier *et al.*, 2008; Sun *et al.*, 2012).

Além disso, estudos anteriores demonstraram que a conectividade cíngulo-DMN é idade dependente (Fair *et al.*, 2007; Kelly, A. M. C. *et al.*, 2009). Este resultado foi estendido para mostrar que a força da relação idade-conectividade (pela qual a medida que as crianças crescem, a anticorrelação se torna mais forte) entre dACC e pCC só é observado em controles normais, mas não em crianças com TDAH (Fair *et al.*, 2010).

Ao contrário desses achados, (Tian *et al.*, 2006), os primeiros a avaliar a conectividade funcional do dACC em crianças com TDAH, relataram uma maior conectividade entre o dACC e várias outras regiões do cérebro (dACC bilateral, tálamo bilateral, cerebelo bilateral, ínsula bilateral e tronco cerebral bilateral) no grupo TDAH em comparação com controles saudáveis. Este achado, que foi interpretado como sugerindo déficits no controle autônomo no grupo TDAH, até o momento, não foi replicado.

Análise de componentes independentes

Enquanto as análises baseadas em ROI partem da presunção *a priori* de uma determinada área cerebral disfuncional, a análise de componentes independentes (ICA) é um modelo de abordagem livre de presunção teórica inicial, na qual a matriz de dados é decomposta em um conjunto de séries temporais independentes, baseadas nos dados, com seus correspondentes mapas espaciais. Assume-se que cada um desses "componentes", que respondem consecutivamente pela maior quantidade de variância nos dados, representa uma rede funcionalmente distinta (Calhoun *et al.*, 2001; Beckmann, 2012)

Esta abordagem foi explorada por Qiu *et al.* (2011) para mapear clusters independentes dentro da DMN em pacientes com ADHD. Os resultados sugeriram que as crianças com TDAH tinham diminuição da conectividade funcional no ACC, PCC, o córtex pré-frontal lateral,

precúneo esquerdo e tálamo, mas maior conectividade nos lobos frontais mediais bilateralmente (Qiu *et al.*, 2011).

Métodos locais

Ao examinar a dinâmica da atividade cerebral de repouso, uma abordagem alternativa para a conectividade funcional são as medidas locais de atividade cerebral. Os dois métodos mais utilizados são as avaliações de amplitude das flutuações de baixa frequência (ALFF) e a homogeneidade regional (ReHo). A técnica ALFF baseia-se no pressuposto de que as flutuações de baixa frequência do sinal de repouso obtido por fMRI refletem a atividade neuronal espontânea. O ALFF é uma medida relativa que compara o poder espectral da resposta BOLD em baixas frequências ($\sim <0,1$ Hz) contra frequências mais altas ($> 0,1$ Hz). Assim, durante o estado de repouso, indivíduos saudáveis apresentam valores mais elevados de ALFF na DMN, em comparação com outras regiões. Igualmente, o ALFF é maior no córtex visual durante os exames realizados com os olhos abertos em comparação a de olhos fechados (Yang *et al.*, 2007). Esta medida vem sendo utilizada para investigar vários distúrbios neuropsiquiátricos, incluindo o TDAH.

Dois estudos relataram aumento do ALFF no córtex sensório-motor esquerdo de crianças com TDAH (Zang *et al.*, 2007; Yang *et al.*, 2011). Zang *et al.* (2007) sugeriram que esse maior índice pode indicar hiperfuncionamento do córtex sensoriomotor no TDAH, o que corrobora os achados anteriores de PET e SPECT, também em condições de repouso. Esse achado foi replicado por Yang *et al.* (2011) em uma amostra de crianças com TDAH virgens de tratamento; porém, várias outras áreas do cérebro também mostraram diferenças grupo (com ALFF aumentado ou diminuído no grupo TDAH) em apenas um dos dois estudos, incluindo ponte, cerebelo, tronco cerebral, córtex frontal inferior direito, giro frontal superior esquerdo, córtex cingulado e giro frontal médio direito. Resultados conflitantes foram observados também para o ACC, para o qual Zang *et al.* haviam encontrado ALFF aumentado no ACC direito, enquanto Yang *et al.* encontraram uma diminuição bilateral. Estas diferenças foram atribuídas à mistura de subtipos e às diferenças de estado farmacológico entre os dois estudos.

ReHo é uma medida baseada no coeficiente de concordância de Kendall e mede a semelhança entre a série temporal de um dado voxel e a de seus voxels vizinhos mais próximos. O valor de homogeneidade resultante reflete a variação temporal dentro de um cluster e pode ser usado para testar o grau com que este difere entre grupos (Zang *et al.*, 2004). ReHo foi o

método de escolha em um dos primeiros relatos publicados sobre o estado de repouso no TDAH. Comparando crianças com e sem TDAH, (Cao *et al.*, 2006) observaram diminuição da homogeneidade no giro frontal inferior bilateral, ACC direito, caudado esquerdo, precúneo esquerdo, e aumento no giro lingual bilateral, giro parahipocampal esquerdo e vermis cerebelar direito para o grupo TDAH (Cao *et al.*, 2006).

Uma combinação destas duas abordagens regionais foi proposta por Tian *et al.* (2008), que desenvolveu um índice com base na homogeneidade regional dos voxels mais ativos em uma série temporal. O índice de atividade em estado de repouso (RSAI) é baseado no pressuposto de que voxels ativos devam apresentar maior variação de sinal (ALFF) e que voxels de áreas em repouso deveriam ter maior homogeneidade (ReHo) (Tian *et al.*, 2008). Portanto, para um dado voxel, sua RSAI é a combinação da sua ReHo e da sua variação de oscilações de baixa frequência. Os autores relataram RSAI aumentada em zonas visuais de pacientes com TDAH, bem como no lado esquerdo do córtex sensorimotor, tálamo bilateral, mesencéfalo e tronco cerebral. Esses achados foram interpretados como possivelmente indicando que pacientes com TDAH tendem a desobedecer a instrução para descansar com os olhos fechados durante o exame de fMRI, de modo que ocorre maior processamento de informação sensorial durante a aquisição das imagens. Embora nenhuma região tenha mostrado maior RSAI em controles em relação a indivíduos com TDAH, a região do cérebro em que os controles apresentaram maior RSAI durante o estado de repouso foi o precúneo/pCC bilateral, região central da DMN.

Uma outra variação das medidas locais homogeneidade foi proposto por Uddin *et al.* (2008). Combinando ICA e ReHo, estes autores desenvolveram uma medida para testar a correlação de um voxel com todos os voxels outros dentro de uma determinada rede definida por ICA. Diferente das análises baseadas em ROI, esta abordagem permite a identificação imparcial de regiões que apresentem menor coerência dentro de uma dada rede, sem conhecimento a priori de onde essas alterações poderiam estar localizadas. Usando essa abordagem para investigar a coerência da DMN, os autores descobriram que pacientes com TDAH e controles não diferiram em medidas globais de homogeneidade da DMN, o que falaria contra um comprometimento difuso da integridade da rede (Uddin, L.Q. *et al.*, 2008). Em uma análise secundária das diferenças de grupo, os autores identificaram no grupo TDAH uma redução de homogeneidade na porção posterior da DMN, centrada nas precúneo, o que se sobrepôs ao achado anterior do mesmo grupo, baseado em análise de ROI (Castellanos, F.X. *et al.*, 2008).

Teoria dos grafos

A teoria dos grafos é um modelo matemático usado para descrever e quantificar a arquitetura estrutural e funcional de um sistema (cérebro), analisando as interconexões (*edges*) entre diferentes áreas do cérebro (*nodes*) (Bullmore e Sporns, 2009). Dados empíricos e teóricos sugerem que o cérebro pode ser conceitualizado como uma rede, e esta abordagem tem sido amplamente explorada no estudo de transtornos neuropsiquiátricos (Margulies *et al.*, 2010). Wang *et al.* (2009) demonstraram que a topologia de rede chamada *small world network* (caracterizada por densas conexões locais e menos conexões de longa distância) caracteriza a arquitetura do cérebro de crianças, independente do ter ou não TDAH, mas que, no entanto, os indivíduos com TDAH apresentam uma tendência de diminuição da eficiência global associada a maior eficiência local (Wang *et al.*, 2009). Este padrão de organização alterado, com uma mudança para uma topologia de rede mais regular, tem sido descrita em outros transtornos neurológicos relacionados, tais como epilepsia (Kramer e Cash, 2012) e demência (De Haan *et al.*, 2009).

Os princípios da teoria dos grafos também foram aplicados à análise da grande base de dados ADHD-200. Imagens de rsfMRI de 255 crianças com TDAH e 316 controles com desenvolvimento típico, coletadas em quatro locais diferentes, foram usados para calcular a densidade de conexões funcionais locais e globais (o número conexões funcionais de curto alcance e de longo alcance). Os resultados demonstraram maior densidade de conexões funcionais de curto alcance em regiões associadas a processos de recompensa e motivação e baixa conectividade de longo alcance em regiões classicamente associados processamento cognitivo (córtex parietal) (Tomasi e Volkow, 2011).

Reconhecimento de padrões

Dados de rs-fMRI também tem sido utilizados na tentativa de desenvolver modelos para discriminar os conjuntos de dados pertencentes a pacientes com TDAH e indivíduos saudáveis. Algoritmos de classificação de padrões, dados de conectividade cerebral, padrões de homogeneidade ou de ativação cerebral são usados de forma independente ou combinada para identificar as classes a que pertencem os conjuntos de dados (tipicamente, pacientes versus controles). Utilizando uma análise de componentes principais, Zhu *et al.* desenvolveram um algoritmo capaz de discriminar corretamente TDAH e controles normais em 85% dos 26 conjuntos de dados com base em medidas de ReHo (sensibilidade de 78%,

especificidade de 91%). De acordo com esse modelo, o córtex pré-frontal, o ACC e o tálamo seriam as regiões cerebrais com maior poder de discriminação entre TDAH e controles (Zhu *et al.*, 2005; Zhu *et al.*, 2008).

Em 2011, o consórcio internacional TDAH-200 ([http:// fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/adhd200/](http://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/adhd200/)) disponibilizou online quase 800 conjuntos de imagem estrutural e funcional não-identificados de crianças com e sem TDAH. Pesquisadores de todo o mundo foram convidados a participar de uma “competição”, cujo objetivo era desenvolver a melhor ferramenta de classificação diagnóstica para o TDAH com base em imagens estruturais e/ou funcionais de repouso. Essa competição foi considerada um empreendimento notável (Eloyan *et al.*, 2012), pelo pioneirismo da iniciativa de agregar pesquisadores de diferentes backgrounds e de diferentes partes do mundo para trabalhar de forma colaborativa e competitiva em um dos maiores conjuntos de dados de imagens a fim de aumentar o conhecimento sobre uma doença. Curiosamente, a equipe que marcou o maior número de pontos (com um ponto atribuído por diagnóstico correto) usou apenas as informações fenotípicas disponíveis, excluindo todos os dados de imagem (Brown *et al.*, 2012). As diferentes estratégias desenvolvidas para este concurso estão agora sendo publicadas (Brown *et al.*, 2012; Colby *et al.*, 2012; Dai *et al.*, 2012; Dey, Rao e Shah, 2012; Eloyan *et al.*, 2012; Sato *et al.*, 2012), com variado poder discriminatório, mas ainda sem aplicação clínica direta.

Síntese dos resultados de rsFC no TDAH

A aplicação de protocolos de rs-fMRI é uma abordagem relativamente nova no estudo do funcionamento cerebral, com a primeira publicação datando de 1995 (Biswal *et al.*, 1995). Técnicas de pós-processamento para a análise dos dados têm se multiplicado nos últimos anos e o número de publicações é crescente. Nesse cenário ainda em evolução, pode-se afirmar que os estudos de conectividade funcional, com base na seleção *a priori* de regiões cerebrais de interesse (escolhidas por uma potencial anormalidade sob o aspecto estrutural ou funcional), predominam no campo do TDAH. Até agora, uma grande variedade de redes cerebrais – a maioria redes de grande escala – tem demonstrado diferentes padrões de conectividade e de atividade em grupos de pacientes com TDAH em comparação a grupos de indivíduos saudáveis. Embora relativamente poucos resultados tenham sido replicados, os achados por ora estão, em geral, em consonância com o atual entendimento de que alterações cerebrais difusas, porém organizadas em amplas redes, são a causa dos transtornos neuropsiquiátricos – e não variações específicas de regiões cerebrais únicas. Ainda que diferenças metodológicas

entre os estudos limitem a comparação de resultados, algumas conclusões críticas podem ser tiradas da literatura de rsFC em TDAH.

O achado mais bem replicado é seguramente o envolvimento da DMN nas alterações funcionais observadas no estado de repouso em crianças e adultos com TDAH. Os estudos forneceram evidências que apontam para duas ideias fundamentais: primeiro, que a conectividade funcional dentro da própria DMN (entre seus diferentes pontos) é reduzida em indivíduos com TDAH, particularmente quando medida através de *seeds* ou ROIs colocados sobre regiões de linha média em regiões cerebrais “à distância” (ie, MPFC e CP/pCC). Em segundo lugar, que a esperada anticorrelação entre redes *task-positive* e *task-negative* (DMN) é reduzida no TDAH.

O conceito de DMN, introduzido em 2001, se tornou rapidamente uma questão central em estudos de neurociência cognitiva e atualmente o envolvimento dessa rede é postulado na fisiopatologia de diversos transtornos neuropsiquiátricos não apenas do TDAH (para uma revisão ver (Broyd *et al.*, 2009). Na literatura sobre TDAH, em particular, a DMN tornou-se um tema dominante devido a um corpo crescente de dados que sugerem um padrão alterado de conectividade tanto dentro da DMN quanto entre a DMN e redes *task positive* anticorrelacionadas.

Com a exceção do estudo de Tian (Tian *et al.*, 2006), um dos primeiros publicados, e de Qiu (Qiu *et al.*, 2011), cujos resultados incluíram uma maior conectividade funcional entre as regiões posteriores bilaterais do córtex frontal medial, a maioria dos estudos demonstrou, para o grupo TDAH, conectividade reduzida entre regiões anteriores (medial e lateral do córtex pré-frontal, superior, inferior e médio giro frontal; ACC) e posteriores (PC / pCC) da DMN (Castellanos *et al.*, 2008; Uddin *et al.*, 2008, Fair *et al.*, 2010, Sun *et al.*, 2012). Embora especulativo, este resultado de uma interação atípica entre componentes anteriores e posteriores da DMN no TDAH foi associado aos déficits funcionais observadas nesses pacientes, tais como lapsos de atenção e a desregulação do sistema de recompensa, assim como às alterações estruturais, em particular o atraso na mielinização ou a maturação tardia do córtex frontal no TDAH (Fair *et al.*, 2010; Chabernaud *et al.*, 2011; Sun *et al.*, 2012).

Os estudos sobre medidas locais de conectividade oferecem uma interpretação alternativa sobre a forma como ocorrem disfunções funcionais em pacientes com TDAH. Relatos de

ALFF aumentada ou diminuída são interpretados como indícios de maior ou menor atividade cerebral espontânea durante o estado de repouso. O único achado replicado usando essa técnica aponta para uma maior ALFF no córtex sensório-motor das crianças com TDAH (encontrado por Zang *et al.*, 2007, Yang *et al.*, 2011). Este achado sugestivo de um córtex “hiperfuncionante” foi encontrado também em estudos de PET (Schweitzer *et al.*, 2003) e SPECT (Langleben *et al.*, 2002; Lee *et al.*, 2005). Entretanto, a comparação direta dessas diferentes técnicas é dificultada pela atual falta de uma teoria estabelecida de como integrar, contrastar e resumir os resultados derivados desses métodos.

Finalmente, estudos de classificação de padrões com base nos dados de estado de repouso tem sido utilizados predominantemente para prever o status diagnóstico (versus controle saudável) em condições como doença de Alzheimer (Dai *et al.*, 2011), autismo (Anderson *et al.*, 2011), e depressão (Craddock *et al.*, 2009; Zeng *et al.*, 2012). Os resultados sugerem que estes algoritmos podem efetivamente discriminar entre pacientes e controles saudáveis, especialmente ao usar abordagens multimodais (Dai *et al.*, 2012). Contudo, neste momento, os modelos discriminativos não se traduzem em ferramentas de aplicação imediata na clínica, particularmente no campo do diagnóstico. Avanços recentes sugerem que o reconhecimento de padrões a partir de imagens funcionais de repouso podem ser úteis para outras aplicações, como estratégias para prever a resposta ao tratamento (Doehrmann *et al.*, 2012; Guo *et al.*, 2012).

Algumas limitações são evidentes nesta síntese da literatura. A primeira diz respeito ao tamanho amostral dos estudos realizados em TDAH até o momento, com a maioria incluindo pequenas amostras, com menos de 20 indivíduos. Assim, alguns dos resultados discutidos nesta seção são baseados em estudos de pequeno poder e podem representar erros tipo I. Outra dificuldade diz respeito aos procedimentos e limiares estatísticos empregados nos estudos revisados. Chama atenção também o número significativo de indivíduos excluídos dos estudos devido a problemas com excesso de movimento durante a aquisição de imagens. Nesse aspecto, é particularmente importante observar que o número de exclusões é sistematicamente mais elevado no TDAH do que nos grupos controle, independentemente do limiar de movimento aceito, que também varia consideravelmente entre os estudos. Já foi demonstrado que este procedimento de exclusão introduz um viés de seleção em estudos de fMRI envolvendo populações clínicas (Wylie *et al.*, 2012) e pode ter interferido nos resultados aqui apresentados. Outro aspecto relevante do ponto de vista das limitações da literatura atual

diz respeito ao status medicamentoso durante a obtenção das imagens; apenas três estudos foram realizados com uma amostra exclusivamente virgem de tratamento. A grande maioria dos estudos inclui amostras mistas, com períodos de *washout* relativamente curtos (<48h). Além disso, alguns dos estudos analisados incluíram sujeitos com amplo espectro de idades, o que é potencialmente problemático dado que a conectividade das redes funcionais reconhecidamente se modifica ao longo do desenvolvimento e da maturação cerebral (Fair *et al.*, 2008).

Em suma, a técnica de fMRI de repouso representa uma estratégia útil e valiosa de aplicação da neuroimagem para investigar o funcionamento cerebral em populações clínicas. Diferentes grupos de pesquisa têm explorado a ampla variedade de suas potenciais aplicações, que vão desde a identificação de padrões de conectividade atípicos até o reconhecimento de regiões de atividade cerebral anormal. A evidência atual sugere uma conectividade funcional anormal em estado repouso principalmente entre as regiões anterior e posterior do DMN como parte da fisiopatologia do TDAH. Se por um lado estes achados aguardam replicação adicional antes que possam ser integrados ao atual corpo de conhecimentos obtidos através de outros métodos mais tradicionais de neuroimagem (como a neuroimagem estrutural e baseada na execução de tarefas), por outro o potencial e o interesse em torno do fMRI de repouso é inegável. Esforços para melhorar as técnicas de pré- e pós-processamento, integrar as modalidades e comparar aquisições multimodais deverão contribuir para o desenvolvimento da área. Junto com estes avanços técnicos, amostras maiores e seleção mais homogênea de pacientes, com base em sexo, idade e status de tratamento medicamentoso devem ser considerações importantes para futuros estudos.

3. OBJETIVOS

Objetivo geral

Avaliar mudanças no padrão de conectividade funcional da *default-mode network* (DMN) de pacientes com TDAH antes e após seis meses de tratamento.

Objetivos específicos

- Avaliar a resposta clínica ao tratamento com metilfenidato, medida através da redução dos sintomas e de testes neuropsicológicos;
- Avaliar se o tratamento aumenta a conectividade entre regiões-chave da DMN;
- Investigar se o tratamento modifica a conectividade da DMN com outras redes cerebrais;
- Avaliar se o tratamento aumenta a anticorrelação entre a DMN e redes consideradas *task-positive*;
- Avaliar se as mudanças observadas na conectividade estão correlacionadas com a melhora sintomática;
- Avaliar se parâmetros clínicos (dose medicamentosa utilizada, gravidade dos sintomas iniciais e variação dos escores sintomáticos) são preditores das mudanças de conectividade da DMN.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Seleção de participantes

Os participantes foram recrutados através de anúncios sobre a pesquisa divulgados em jornais locais de grande circulação (Zero Hora, Correio do Povo e Diário Gaúcho). Foram incluídas crianças que atendessem aos seguintes critérios de inclusão e exclusão:

Critérios de inclusão

- Sexo masculino
- Idade entre 8 e 10 anos
- Destros
- Ausência de história de uso prévio de quaisquer psicofármacos
- Não estar atualmente recebendo tratamento psiquiátrico, psicológico, psicopedagógico ou semelhante
- Moradores de Porto Alegre ou região metropolitana
- Matriculados e frequentando escolas regulares
- Sem doenças crônicas exigindo uso de medicação contínua

Critérios de exclusão

- Impossibilidade ou não-concordância da família de comparecer às consultas mensais
- Impossibilidade ou não-concordância em realizar o exame de ressonância magnética (seja por presença de prótese ou implante metálico, aparelho dentário, implante coclear, marcapasso ou por queixa de claustrofobia)
- Contra-indicação, impossibilidade ou não-concordância da família em realizar tratamento medicamentoso
- Retardo mental (QI global <70)
- Presença de outros diagnósticos neurológicos ou psiquiátricos atuais, exceto transtornos externalizantes ou fobia simples

Procedimentos

Triagem

Após o contato inicial de potenciais participantes, os pais e/ou responsáveis eram contatados pela enfermeira de pesquisa para um procedimento de triagem por telefone. O objetivo deste contato telefônico inicial era triar casos com razoável probabilidade de apresentarem TDAH e não outros diagnósticos (em especial, quadros neurológicos graves e retardo mental), assim como confirmar a adequação aos critérios de inclusão. Uma vez considerado candidato ao estudo, um questionário de triagem dos sintomas de TDAH era aplicado por telefone.

Avaliação psiquiátrica semiestruturada

Com base nos dados obtidos na triagem, os potenciais candidatos à participação no estudo eram convidados a comparecer ao Centro de Pesquisas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, acompanhados de pelo menos um de seus pais e/ou responsáveis, para realização de uma entrevista diagnóstica semiestruturada, utilizando o *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children (6-18 Years) - Kiddie-SADS - Lifetime Version (K-SADS-PL)* (Kaufman *et al.*, 1997). A entrevista foi aplicada por uma médica psiquiatra com experiência e treinamento prévios na aplicação do KSADS-PL. Uma vez confirmado o diagnóstico de TDAH – e a ausência de outros considerados hierarquicamente superiores ou que modificassem a indicação de tratamento com estimulante – o candidato era encaminhado para as avaliações sequenciais.

Avaliação neuropsicológica e teste de QI

Foi realizada aplicação do teste de coeficiente de inteligência, utilizando a Escala de Inteligência Wechsler para Crianças (WISC-III) (Wechsler, 2002), além de outros testes neuropsicológicos. A seleção dos testes foi baseada na literatura (Willcutt, 2005; Willcutt *et al.*, 2010), sendo aplicados em uma única sessão por uma neuropsicóloga treinada, com experiência na avaliação de crianças com TDAH. Abaixo, estão descritos os testes empregados neste estudo:

- *Escala de Inteligência Wechsler para Crianças (WISC-III)*: instrumento de avaliação de aptidões cognitivas, amplamente utilizado em todo o mundo (Wechsler, 2002). É composto por subconjuntos de testes que se agrupam em torno de quatro fatores

(compreensão verbal, organização perceptual, resistência à distração e velocidade de processamento) e dão origem aos escores de QI verbal, execução e QI total.

- *Stroop Test for Colors and Words (Stroop, 1935)*: medida de atenção seletiva e flexibilidade mental. A forma conflitante de apresentação das palavras e cores no cartão interferência atua como um estímulo distrator, sendo assim também uma medida da capacidade de concentração e da capacidade de inibir uma resposta altamente condicionada em favor de uma não-usual.
- *Continuous Performance Test (CPT-II) (Conners e Staff, 2000)*: medida de atenção sustentada, cuja tarefa requer alta vigilância e reação à presença ou ausência de estímulo-alvo previamente especificado. Avalia além da habilidade de focar e sustentar a atenção, medidas de desatenção, por erros de omissão, bem como medidas de impulsividade, por erros de comissão.
- *Trail Making A e B (teste de trilhas) (Reitan, 1992)*: avalia, na Parte A, habilidades visuo-espaciais complexas e velocidade motora e, na Parte B, processos executivos de capacidade inibitória e alternância cognitiva.

Foi solicitado ainda a participação dos professores das crianças na avaliação dos sintomas de TDAH. Antes do início do tratamento, foi obtida uma avaliação dos sintomas de TDAH pelo professor através do SNAP (Swanson, Nolan e Pelham, 1992), bem como o preenchimento do *Teacher Report Form (TRF)*, parte do *Child Behavior Checklist (CBCL)* (Achenbach e Aseba, 1984) designada aos professores, com a finalidade de avaliar o comportamento e o desempenho da criança em comparação aos demais colegas de turma.

Avaliação clínica

Concluídas essas etapas preliminares, o candidato à participação e seus pais eram convidados a comparecer novamente ao Programa de Déficit de Atenção e Hiperatividade (ProDAH), localizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, para uma entrevista com a coordenadora do estudo. Nessa ocasião, os sintomas eram reavaliados e discutidos (com base no SNAP e na entrevista do KSADS-PL), confirmando-se o diagnóstico e estabelecendo um escore baseline de intensidade e número de sintomas. Esses escores foram reavaliados após 3 e 6 meses como medida de desfecho clínico e avaliação de resposta ao tratamento.

A avaliação clínica foi composta também pela avaliação global de funcionamento da criança, através dos instrumentos *Children's Global Assessment Scale* (CGAS) e *Clinical Global Impression* (CGI). O CGAS é uma escala numérica de 0 (necessita supervisão integral) a 100 (funcionamento superior) utilizada em saúde mental para avaliar o funcionamento global da criança, independente do diagnóstico específico (Shaffer *et al.*, 1983). O CGI é uma escala de 1 a 7 pontos utilizada para medir a gravidade da doença no momento da avaliação (CGI-S; 1=normal, 7=extremamente doente) e a impressão de melhora (CGI-I; 1=muito melhor, 7=muito pior) (Guy, 1976). CGAS e CGI foram usados no *baseline* e após 6 meses de tratamento como medidas secundárias de desfecho clínico.

Foram coletadas variáveis sociodemográficas, e o nível socioeconômico foi estabelecido através da versão 2012 do Critério de Classificação Econômica Brasil (CCEB) que utiliza a presença e a quantidade de alguns itens domiciliares de conforto e o grau escolaridade do chefe de família para diferenciar a população em classes A a E (Pesquisa, 2012). Uma medida inicial de sintomas adversos relacionados ao uso de estimulantes foi coletada através da escala de *Barkley Side Effect Rating Scale* (SERS) (Barkley, 1990), para fins de posterior comparação aos 3 e 6 meses de tratamento.

Por ocasião da avaliação inicial com a coordenadora da pesquisa, o diagnóstico e o tratamento foram discutidos com os pais, bem como as etapas, os procedimentos e os objetivos da pesquisa. Foi solicitada, então, assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelos pais e o assentimento da criança.

Avaliação de neuroimagem

Uma vez definida a participação na pesquisa, o exame de imagem era agendado. Os exames de ressonância magnética foram realizados no serviço de Radiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre antes da entrada no protocolo de estudo (livre de medicação) e após seis meses de uso de medicação (sob tratamento crônico). Protocolo idêntico foi utilizado em ambas oportunidades, com aquisição de imagens estruturais e funcionais. No exame pós-tratamento, realizado sob uso de metilfenidato, os pacientes eram orientados a tomar a medicação 1 hora antes do horário agendado para o exame.

A aquisição das imagens foi realizada em equipamento de 1,5 Tesla (Philips Medical Systems), com uso de bobina de crânio de oito canais para recepção do sinal. Foram

adquiridas inicialmente imagens estruturais de crânio total em T1, com voxels com resolução isotrópica espacial de 1mm³, sendo adquiridas 170 fatias contíguas, com matriz de imagem de 232 x 256 (frequência e fase). A aquisição estrutural foi seguida pela aquisição de imagens funcionais. A ressonância funcional de repouso foi realizada através da aquisição de imagens ecoplanares T2* (EPI) BOLD, com 34 fatias axiais intercaladas, com uma espessura de corte de 3,5mm, TE 30ms, TR 2500ms, ângulo flip de 80°, com 150 volumes, com um tempo de aquisição de 6 minutos e 20 segundos. O protocolo de imagem incluiu ainda a aquisição de imagens de difusão para exame de conectividade estrutural (não discutidas neste trabalho). O tempo total de exame foi de 26 minutos por paciente.

Tratamento

Após o exame de imagem, o tratamento foi iniciado para todos os pacientes utilizando uma estratégia padronizada, tradicionalmente empregada no ProDAH. Neste estudo naturalístico, todos os pacientes iniciaram o tratamento com metilfenidato de liberação imediata (Ritalina®) na dose de 10mg/dia, dividido em duas tomadas diárias (pela manhã e após o almoço). Os pais foram orientados livremente (i.e., sem protocolo específico) em relação a medidas comportamentais recomendadas no TDAH, conforme a situação individual de cada paciente e família.

Os pacientes foram reavaliados após 30 dias, 3 e 6 meses de tratamento, visando ajuste de doses até a dose-alvo de 1 mg/kg/dia e monitorização da resposta ao tratamento e dos efeitos colaterais. O incremento de doses da medicação seguiu orientação preestabelecida no ProDAH, com aumentos de dose até que não existisse mais “espaço para melhora” sem a presença de efeitos adversos significativos.

Durante as visitas de seguimento com o pesquisador responsável, o SNAP foi aplicado para acompanhamento da resposta ao tratamento em relação aos sintomas e o SERS para monitoramento dos efeitos adversos. A fim de garantir melhor adesão ao tratamento, os pacientes receberam a medicação gratuitamente. A mesma era dispensada dentro do Hospital, na quantidade correspondente às doses mensais prescritas. Os pacientes foram ainda acompanhados mensalmente pela enfermeira de pesquisa em relação ao status pômdero-estatural, frequência cardíaca e pressão arterial durante o tratamento, monitorando potenciais efeitos adversos da medicação. Foram obtidos também relatos dos professores sobre a evolução dos sintomas na escola nas visitas de 90 e 180 dias.

Análise dos dados de neuroimagem

Pré-processamento

Os dados foram processados utilizando programas das bases AFNI (*Analysis of Functional NeuroImaging*, <http://afni.nimh.nih.gov/afni>) e FSL (FMRIB Software Library, <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl>). Para os exames de ressonância funcional, os primeiros dois volumes da aquisição foram descartados para eliminar os efeitos de equilíbrio de T1. As imagens funcionais foram pré-processadas com base no código fornecido pelo projeto *1000 Connectomes* (http://www.nitrc.org/projects/fcon_1000/), incluindo as etapas de correção temporal (*slice-time correction*) e de movimento. Os dados foram co-registrados e transformados de forma não-linear ao atlas anatômico padrão do Montreal Neurological Institute (MNI) utilizando a imagem estrutural T1. A suavização espacial foi feita aplicando filtro de kernel Gaussiano FWHM de 10mm. Os dados foram ainda submetidos à remoção de oito regressores (relativos aos parâmetros de movimento e ao sinal extraído da substância branca e do líquido cérebro-espinhal).

Correção do movimento

O grau de movimentação da cabeça é uma reconhecida preocupação em análises de neuroimagem, devido à possibilidade de introdução de artefatos, principalmente em amostras clínicas e pediátricas (Van Dijk, Sabuncu e Buckner, 2012). Além da inspeção visual de cada conjunto de imagens e da verificação de seus respectivos gráficos de movimento (*motion 1d plot*), foram calculadas medidas objetivas individuais de movimento da cabeça. Seguindo a proposta de Van Dijk (2012), a partir dos seis parâmetros quantitativos dos movimentos de translação (três) e rotação (três) da cabeça, volume-a-volume, foram determinados quatro medidas: valor de deslocamento médio da cabeça, deslocamento máximo, número total de micromovimentos ($>0,01$ mm) e rotação média da cabeça ao longo dos 150 volumes. Os conjuntos de dados de imagem com média de movimento superior a 0,2mm ou > 100 micromovimentos foram eliminados das análises.

Análise de conectividade

As análises de conectividade foram realizadas entre regiões de interesse (ROI) com *seeds* colocados em áreas da DMN para calcular a conectividade *seed-to-seed* para cada indivíduo. Para avaliar a anticorrelação da DMN com outras redes, também foram colocados *seeds* sobre

áreas consideradas *task-positive*. As coordenadas seguiram localizações pré-estabelecidas na literatura e apresentadas na Tabela 2 (Fox *et al.*, 2005; Supekar *et al.*, 2010).

Tabela 2. Identificação dos *seeds* empregados na análise, com suas respectivas coordenadas espaciais em espaço normalizado Talairach e MNI.

Rede	Localização	Coordenadas	
		Talairach	MNI
DMN	pCC	-2, -51, 27	-1,-50,31
	vmPFC	2, 54, -3	3,59,-2
	rIPL	40,-68,35	45,-67,40
	lIPL	-43,36,7	-45.-67,40
Rede atencional dorsal	rFEF	28,-10,53	32,-4,55
	rIPS	20,-67,51	24,-64,59
Rede atencional ventral	rTPJ	57,-43,34	63,-41,36
	rVFC	37, 18, 1	41,21,-6
Cíngulo dorsal anterior	dACC	6,4,36	8, 9,35
Rede atencional ventral e dorsal	rMFG	32, 39, 28	36,46,22
	rIFG	55,8,15	61,12,10

pCC, córtex cingulado posterior; vmPFC, córtex pré-frontal ventromedial; rIPL, lobo parietal inferior direito; lIPL, lobo parietal inferior esquerdo; rFEF, *frontal eye field* direito; rIPS, sulco intraparietal direito; rTPJ, junção temporoparietal direita; rVFC, córtex ventral frontal direito; rMFG, giro frontal médio direito; rIFG, giro frontal inferior direito.

Os *seeds* foram construídos como esferas com raio de 6mm. Além da conectividade entre *seeds*, mapas estatísticos de conectividade (correlação) do *seed* com todos os voxels do cérebro, antes e depois do tratamento, foram construídos para cada sujeito a partir dos *seeds* posicionados sobre duas regiões-chave da DMN, consideradas seus núcleos posterior e anterior, situados respectivamente sobre o córtex cingulado posterior (pCC) e o córtex pré-frontal ventromedial (vmPFC). Os mapas estatísticos foram gerados pela utilização do teste t de Student pareado, bicaudal, para calcular a probabilidade de haver diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de imagens antes e depois do tratamento.

Análise de componentes independentes

Os conjuntos de dados de imagem de cada paciente foram estudados também através da análise de componentes independentes (ICA). A técnica de ICA identifica, nos dados de cada indivíduo, padrões de variação temporal estatisticamente independentes (componentes

temporais) e as redes correspondentes a essas variações (componentes espaciais). Cada componente representa, assim, uma combinação de processos espaço-temporais independentes expressos nos dados (Figura 6). A técnica de ICA permite extrair uma variedade de sinais estruturados que co-existem simultaneamente nos dados, identificando e separando os sinais de interesse (os padrões relacionados com a conectividade funcional intrínseca) dos efeitos de movimento da cabeça e do ruído fisiológico. Além disso, o ICA permite o mapeamento de diferentes redes, mesmo aquelas que são parcialmente sobrepostas no espaço.

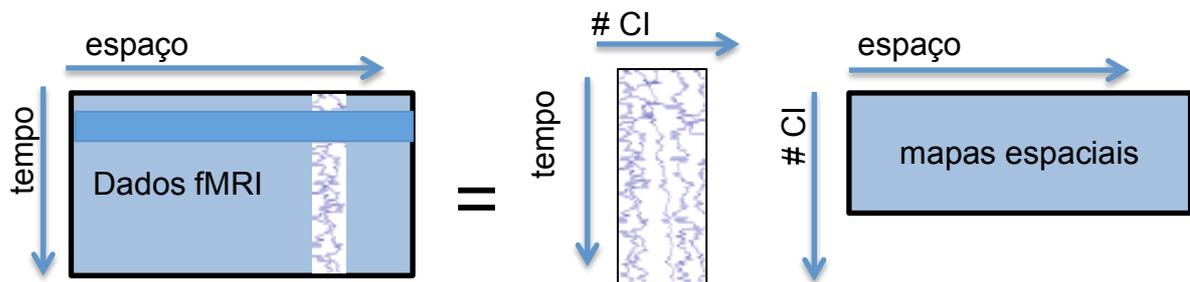


Figura 6. Representação esquemática da técnica da análise de componentes independentes (ICA). CI = componentes independentes. Adaptado de FSL Library – Melodic, disponível em <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fsl-4.1.9/melodic/index.html>

Uma das principais vantagens do método é que a extração ou decomposição dos dados em componentes se dá de uma forma *data-driven*, não dependente de modelos ou hipóteses a priori sobre a organização dos dados.

Foi utilizado o programa MELODIC (3.10), que integra o FSL (Beckmann et al., 2005), para a análise de grupo do ICA usando a estratégia de *dual-regression* (dupla regressão). Após o concatenamento dos dados individuais de todos os sujeitos (antes e depois do tratamento) e a geração dos componentes referentes a esse conjunto de dados de fMRI, a primeira regressão ajusta os mapas espaciais às linhas de tempo de cada sujeito (regressão espacial). Nesta primeira regressão, os mapas espaciais do grupo são usados como variável independente e os dados individuais dos sujeitos como variável dependente a fim de extrair a matriz individual que descreve a dinâmica temporal associada a cada componente. Na segunda regressão, essas matrizes de linha de tempo são ajustadas aos dados em 4D de cada indivíduo de modo a identificar a associação entre os mapas representativos de cada componente do grupo e os respectivos mapas individuais de cada componente. Nesta etapa, as linhas temporais são usadas como variável independente separadamente para cada sujeito sendo então ajustadas em

um modelo linear (regressão temporal) aos dados individuais para estimar mapas espaciais específicos de cada sujeito.

Por fim, as imagens destes mapas individuais foram submetidas a uma análise estatística utilizando um modelo linear de efeitos mistos com o programa 3dLME (*linear mixed-effect modelling*) do AFNI. A opção por este programa se deu por sua capacidade de lidar com conjuntos de dados em que cada sujeito tem duas ou mais medições em cada localização espacial (medidas repetidas), permitindo ainda modelar casos (como este) em que existe uma pequena proporção de indivíduos com dados perdidos ou faltantes. As medidas repetidas (dados de imagem e dados da avaliação clínica) são incluídos no modelo como variáveis explanatórias das potenciais diferenças antes e depois do tratamento. Também foi realizada a análise de potenciais interações entre as medidas de neuroimagem funcional e escores clínicos de resposta ao tratamento medidos pelo SNAP.

Análise estatística

Para as análises estatísticas realizadas sem o auxílio dos programas de imagem, foi utilizado o pacote estatístico SPSS, versão 20.0. Para comparação de médias de escores clínicos e de conectividade, foram utilizados o teste t de Student para variáveis contínuas ou o Teste exato de Fisher para variáveis categóricas. Análises entre variáveis contínuas foram realizadas por testes de correlação, através dos coeficientes de Spearman, conforme a distribuição dos dados.

Por se tratarem de medidas repetidas (antes e após o tratamento), optou-se por analisar os desfechos principais através de um modelo de efeitos mistos (*mixed effects model*). Para todas as análises, o tempo de tratamento (inicial versus seis meses) foi estabelecido como fator ou efeito fixo. Para as análises multivariadas do efeito do tratamento sobre a conectividade, variáveis clínicas de resposta ao tratamento foram inseridas como variável dependente e as medidas de conectividade como covariáveis. A significância estatística foi estabelecida em 5% e os dados de imagem tiveram seus resultados corrigidos para múltiplas comparações pelo programa 3dClustSim, que estima a probabilidade de clusters falsos-positivos para diferentes níveis de significância estatística.

Registro do ensaio clínico

Antes do início do protocolo, o ensaio clínico foi registrado na base de registro público de ensaios clínicos da *Clinical Trials* (www.clinicaltrials.gov) sob o número NCT01228604.

Aspectos éticos

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (projeto GPPG 10-0021).

5. RESULTADOS

5.1 Caracterização da amostra

Foram recrutados no total 23 meninos, destros, virgens de tratamento, com idade entre 8 e 10 anos (média \pm DP, $8,78 \pm 0,85$). Dezesete meninos (73,9%) eram brancos e seis (26,1%) eram pardos ou negros. Em relação ao nível socioeconômico, a maioria dos participantes pertencia às classes B (39,1%) e C (47,8%), segundo a classificação da ABEP; um participante era de classe A. Um paciente era adotado, e os demais viviam com pelo menos um de seus pais biológicos. A maioria estava cursando o 3º (39,1%) ou 4º ano (39,1%) do ensino fundamental no momento de ingresso no estudo. Dezenove pacientes (82,6%) não apresentavam histórico de repetência escolar; três (13%) haviam repetido um ano e um (4,3%) tinha história de duas repetências. O QI médio pelo WISC foi de 108,1 (DP \pm 15,1, variação 80-130).

5.2 Quadro clínico inicial

De acordo com os critérios diagnósticos do DSM-IV-TR, houve um predomínio de crianças com o subtipo de TDAH combinado (TDAH-C), com 14 pacientes, representando 60,9% da amostra. Todos os participantes do estudo apresentavam, pelo menos, cinco sintomas de desatenção e dois pacientes não apresentavam nenhum sintoma de hiperatividade. Um paciente foi classificado como sublimiar por apresentar cinco sintomas de desatenção e cinco de hiperatividade, com prejuízo significativo.

O número médio de sintomas de desatenção foi de 7,3, com mínimo de 4 e máximo de 9 (mediana 8). Em relação à hiperatividade, o número médio de sintomas foi de 6,4, com mínimo de 0 e máximo de 9 sintomas (mediana 8) (Figura 7).

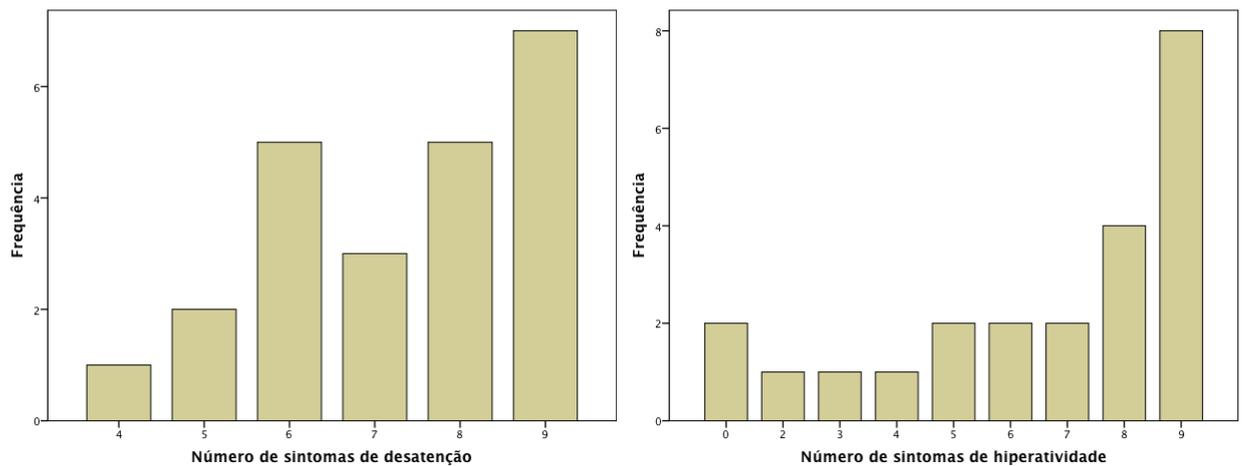


Figura 7. Distribuição do número de sintomas de desatenção e de hiperatividade/impulsividade, na linha de base, conforme relato dos pais.

Em relação ao desempenho escolar, foi solicitado aos professores que avaliassem a criança quanto ao seu desempenho em Português e Matemática em relação aos demais colegas de turma, utilizando o TRF (Figura 8). O escore global do TRF, que fornece um índice geral de problemas de comportamento (não específico ao TDAH) na escola, mostrou uma correlação tanto com o CGAS ($r=-0,539$; $p=0,020$) quanto com o SNAP professor ($r=0,562$; $p=0,030$).

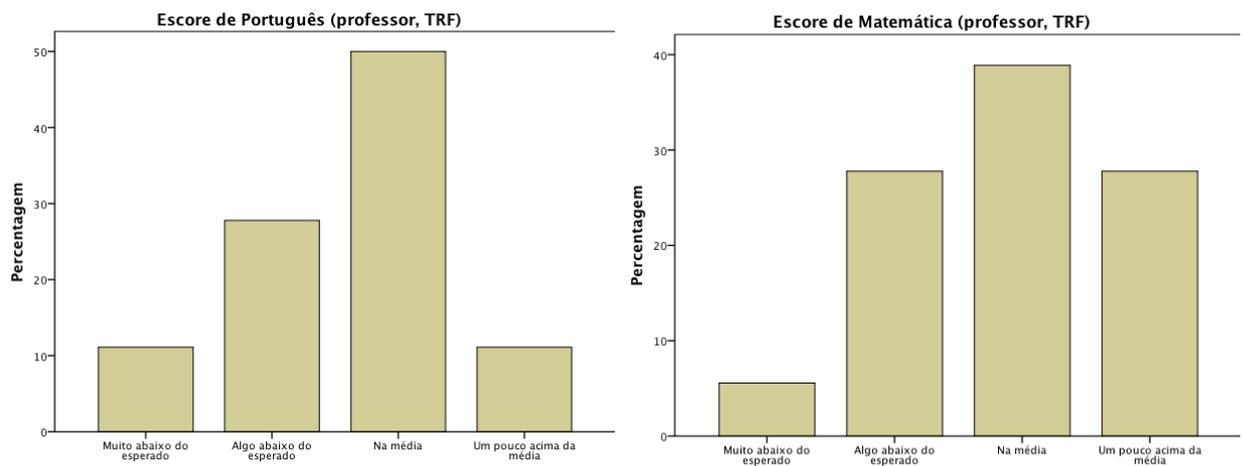


Figura 8. Distribuição percentual da avaliação do desempenho escolar, em Português e Matemática, na linha de base, segundo avaliação do professor.

Os escores SNAP total de pais e professores apresentaram uma correlação positiva ($r=0,619$; $p=0,018$). Contudo, os pais avaliaram as crianças como significativamente mais hiperativas do que os professores (média 2,02 versus 1,52; $p=0,007$). Os escores de desatenção dos pais

também foram superiores aos dos professores, porém a diferença não atingiu significância estatística (média 2,13 versus 1,88; $p=0,370$).

Em relação à avaliação de gravidade do transtorno, a média do CGAS foi de $56,86 \pm 1,53$ e do CGI $4,90 \pm 0,20$, esta última com diferença significativa entre pacientes do subtipo combinado versus desatentos (5,10 versus 3,75; $p = 0,007$). Ambos escores clínicos de julgamento de gravidade global do transtorno (CGI e CGAS) apresentaram correlação positiva com o número de sintomas de hiperatividade/impulsividade na linha de base, mas não com os sintomas de desatenção (Tabela 3).

Em relação a comorbidades, conforme esperado, um percentual elevado de pacientes apresentava comorbidade com transtorno de oposição e desafio (TOD). Outros diagnósticos observados no KSADS apresentam-se listados na Tabela 4.

Tabela 3. Correlação entre número de sintomas de desatenção e de hiperatividade na linha de base e julgamento clínico da gravidade do quadro

		Sintomas de desatenção	Sintomas de hiperatividade
CGI	Coefficiente de correlação (<i>r</i>)	0,30 ($p=0,160$)	0,62 ($p=0,002$)
CGAS	Coefficiente de correlação (<i>r</i>)	-0,35 ($p=0,10$)	-0,69 ($p<0,001$)

Tabela 4. Outros diagnósticos positivos conforme avaliados por entrevista semi-estruturada KSADS-PL

		N	Percentagem
Ansiedade	Fobia simples	3	13%
	Ansiedade de separação	4	17,4%
	Ansiedade generalizada	1	4,3%
Externalizantes	Oposição e desafio	6	26,1%
	Transtorno de conduta	0	-
Outros	Encoprese	2	8,7%

5.3 Evolução clínica e resposta ao tratamento

Dos 23 meninos recrutados no início da pesquisa, 21 (91,3%) completaram seis meses de tratamento. Dois pacientes foram perdidos durante o seguimento, ambos por motivo de mudança para outra cidade. Os demais foram regularmente acompanhados por seis meses, com visitas mensais para obtenção da medicação e monitorização de peso, altura e efeitos adversos. A reavaliação clínica foi feita com 1, 3 e 6 meses de seguimento. A Tabela 5 abaixo apresenta a redução média dos sintomas durante o tratamento.

Tabela 5. Evolução dos escores médios de desatenção e hiperatividade/ impulsividade durante o período de seguimento, segundo SNAP-IV pais.

	Inicial	3 meses	6 meses
Desatenção	2,19±0,41	1,39±0,54*	1,06±0,52**
Hiperatividade/impulsividade	2,01±0,70	1,28±0,76*	0,98±0,57**

* Indica diferença entre os escores de 3 e 6 meses ($p < 0,001$)

** Indica diferença entre os escores inicial e de 6 meses ($p < 0,001$)

No geral, houve uma resposta satisfatória; alguns pacientes apresentaram redução importante dos sintomas, enquanto outros tiveram apenas uma leve redução, conforme o relato dos pais e da escola. Ao final do estudo, dois pacientes foram considerados não-respondedores por apresentarem redução de sintomas $< 20\%$.

A melhora clínica do grupo foi também confirmada pelos escores de CGAS e CGI-I. O CGAS mostrou um aumento significativo das médias, de 55,55 para 73,72 ($p < 0,001$), indicando melhor funcionamento global das crianças após 6 meses de tratamento. O escore final do CGI-I, refletindo a impressão clínica de melhora, foi de 3,0 ($p < 0,001$).

Em relação à dose final do medicamento, os valores variaram entre 15 mg/dia e 40 mg/dia, com média de 28,1 mg/dia e mediana de 30mg/dia (próximo a dose-alvo esperada). Diminuição do apetite e apatia foram os principais efeitos adversos observados, limitando o aumento da medicação até a dose-alvo de 1 mg/kg/dia. Na escala de efeitos adversos de Barkley, a média inicial foi 44,3 pontos e a final de 31,6 ($p = 0,036$). Na análise global dos sujeitos, a diminuição de apetite refletiu-se em redução do peso, com diminuição significativa do IMC médio ao final do seguimento (18,1 versus 17,2; $p = 0,002$).

Consubstanciando a melhora clínica subjetivamente relatada, na avaliação neuropsicológica houve uma melhora global significativa no desempenho da maioria dos testes. A Tabela 6 apresenta as médias dos escores nos testes avaliados, antes e após o tratamento. Nos modelos mistos, nem o escore inicial de sintomas, nem a redução de sintomas ao longo do tratamento ou a dose final do medicamento foram preditores da resposta nos testes neuropsicológicos.

Tabela 6. Escores dos testes neuropsicológicos antes e após o tratamento. Valores indicam média ± erro padrão da média.

		Inicial	Final	<i>P</i>
CPT	Omissões	65,82 ± 4,43	50,61 ± 2,38	0,011*
	Comissões	51,93 ± 1,22	45,83 ± 3,67	0,083
Trilhas	A (tempo)	76,78 ± 11,39	56,92 ± 3,69	0,200
	B (tempo)	198,92 ± 18,26	141,50±19,18	0,040*
Stroop	Palavra-cor	16,50 ±1,42	25,71 ± 2,05	0,007*

* diferença de escore significativo ($p < 0,05$)

5.4 Conectividade em repouso

Antes de realizar as análises de conectividade, todas as imagens obtidas foram analisadas em relação ao movimento para controle de qualidade. Os dados de imagem de quatro participantes pré-tratamento e dois pós-tratamento foram descartados por excesso de movimento (Tabela 7), definido como uma média $>0,20$ mm por volume ou mais de 100 micromovimentos. Em geral, houve uma tendência de redução do movimento nas imagens pós-tratamento (realizadas sob efeito de medicação), com significância estatística apenas na comparação da rotação da cabeça (0,154 versus 0,760; $p = 0,008$).

Tabela 7. Medidas de movimento da cabeça durante a aquisição das imagens

Paciente	Pré-tratamento				Pós-tratamento			
	Média	Máximo	Micro	Rotação	Média	Máximo	Micro	Rotação
CBS	.91953	10.37042	113	.45593	.02762	.14206	1	.07128
DJR	.68613	4.87676	128	.70938	.68613	4.87676	128	.70938
DMC	.08347	.45564	59	.11035	.08135	.32744	52	.09095
ECMA	.13115	1.15286	73	.14188	–	–	–	–
EFC	.10715	1.98270	57	.09833	.03642	.25723	17	.09542
FSC	.05053	.75486	8	.08639	.03171	.39763	15	.08879

GMF	.43129	1.94051	128	1.94051	.05669	.28072	27	.08964
GRS	.04935	.36409	24	.08168	.04534	.24427	29	.05287
GSN	.14049	1.97104	71	.15485	.06393	.78890	34	.10341
JAVM	.10383	1.24181	43	.09656	.21036	1.44213	93	.19487
JFGC	.08887	.31637	74	.08611	.03363	.28654	7	.08013
JGLC	.07913	1.60113	33	.13237	.05364	.33678	23	.09052
JMMF	.18499	2.33711	67	.18997	–	–	–	–
JPBN	.04180	.30080	12	.07429	.04041	.24256	18	.05644
LSV	.08927	1.45546	37	.11837	.05040	.25071	15	.06318
MNS	.05823	.36794	35	.14112	.12387	.78053	75	.16591
MOD	.11975	.90459	68	.14083	.04700	.30332	25	.07897
MSS	.04115	.29783	13	.07418	.04129	.26429	21	.08078
PGS	.04641	.36134	28	.08502	.02332	.26457	6	.05361
RRJ	.06484	1.42328	29	.08614	.04094	.34443	18	.05610
VMLR	.10111	.47998	68	.12111	–	–	–	–
VSA	.77897	14.76643	137	.52992	.06402	.62317	37	.10562
YN	.05074	.32950	29	.08607	.03500	.23358	7	.06763

Média = média de translação (em mm); máximo = translação máxima (em mm); micro = número total de micromovimentos; rotação = média de rotação da cabeça (em graus). ECMA e JMMF foram os dois pacientes perdidos durante o seguimento. Os dados de imagem do paciente VMLR não estão disponíveis.

Análise seed-to-seed

Inicialmente, foi realizada uma análise da conectividade cerebral dos pacientes a partir de pressupostos teóricos, utilizando localizações e coordenadas definidas pela literatura. Com base nos estudos já realizados sobre a conectividade funcional de repouso no TDAH, foram comparadas as medidas de conectividade ponto a ponto (ou *seed to seed*) entre duas redes de larga escala de interesse no transtorno, antes e após o tratamento:

- a) conectividade intra-DMN: foi medida a conectividade entre pares de ROIs situados em diferentes localizações da DMN;
- b) conectividade DMN-rede atencional: pontos da rede atencional ventral e dorsal foram selecionados como parte da rede *task-positive*, potencialmente anticorrelacionada a DMN (Fox *et al.*, 2006).

A Tabela 8 apresenta os valores médios da conectividade entre as regiões analisadas. Os resultados demonstraram que não houve diferença significativa, antes e depois do tratamento, na média de conectividade entre os pontos analisados, exceto por uma tendência de aumento da conectividade entre dois pontos da DMN, o pCC e vmPFC.

Tabela 8. Conectividade entre seeds da DMN, seeds da rede atencional e seeds entre essas redes (média \pm EP).

	Pré-tratamento	Pós-tratamento	<i>p</i>
pCC x vmPFC	-0,274 \pm 0,443	0,188 \pm 0,436	0,08
rIPL x lIPL	0,375 \pm 0,826	0,311 \pm 0,817	0,58
IPS x FEF	0,608 \pm 0,592	0,133 \pm 0,639	0,41
TPJ x VFC	0,369 \pm 0,424	0,111 \pm 0,491	0,69
pCC x IPL	-0,766 \pm 0,499	-0,001 \pm 0,396	0,24
IPL x vmPFC	-0,807 \pm 0,524	-0,068 \pm 0,465	0,85
pCC x rVFC	-0,136 \pm 0,449	-0,709 \pm 0,429	0,51
TPJ x rMFG	0,097 \pm 0,674	0,152 \pm 0,495	0,29
FEF x rMFG	0,182 \pm 0,458	0,189 \pm 0,501	0,92

pCC, córtex cingulado posterior; vmPFC, córtex pré-frontal ventromedial; rIPL, lobo parietal inferior direito; lIPL, lobo parietal inferior esquerdo; rFEF, *frontal eye field* direito; rIPS, sulco intraparietal direito; rTPJ, junção temporoparietal direita; rVFC, córtex ventral frontal direito; rMFG, giro frontal médio direito; rIFG, giro frontal inferior direito. As coordenadas seguiram localizações pré-estabelecidas na literatura (Fox *et al.*, 2005; Supekar *et al.*, 2010).

A partir do resultado da análise univariada, foram testados modelos multivariados buscando identificar fatores preditores da mudança de conectividade da DMN entre os *seeds* pCC-vmPFC, que mostraram uma tendência de significância estatística. Utilizando uma análise linear de efeitos fixos, não foram identificados entre as medidas clínicas (delta de CGI, CGAS e SNAP) elementos significativamente associados com a mudança de conectividade ocorrida entre os *seeds* pCC-vmPFC antes e depois do tratamento.

Mapas de conectividade

Em uma segunda etapa, foi realizada uma análise baseada em mapas de conectividade. Os mapas de conectividade permitem visualizar a conectividade funcional entre um determinado *seed* e todo o restante do cérebro. Assim, ao invés de testar uma hipótese *a priori* sobre a

conectividade entre dois pontos específicos, esta análise permite explorar de forma mais ampla a conectividade global a partir de uma região de interesse. Com base nos dados da literatura e nos resultados da análise anterior, optou-se pela construção de mapas a partir da colocação de *seeds* sobre o pCC (Figura 9) e o vmPFC (Figura 12).

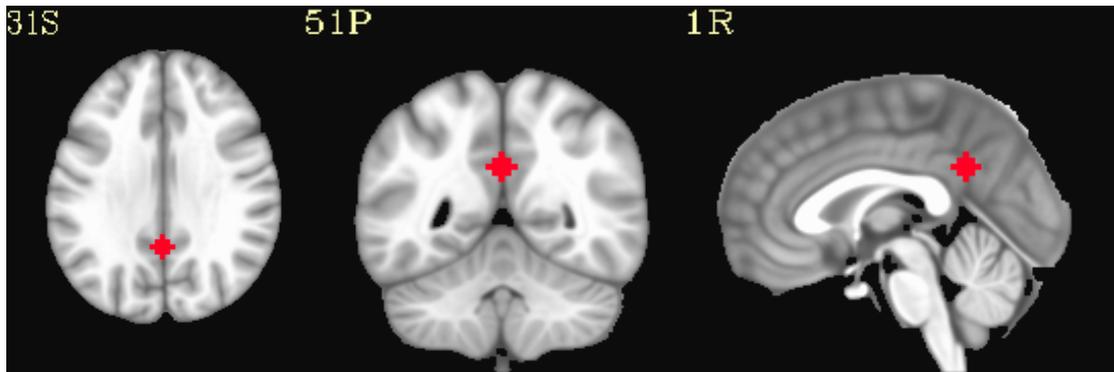


Figura 9. Visão axial, coronal e sagital do *seed* posicionado sobre o pCC (córtex cingulado posterior).

A Figura 10 abaixo mostra o mapa de conectividade estabelecido a partir deste *seed* no grupo de pacientes estudados, antes (A) e depois (B) do tratamento. Regiões em cores quentes correspondem a áreas de conectividade positiva; em cores frias, regiões que exibem conectividade negativa, ou seja, anticorrelacionadas com o *seed* testado.

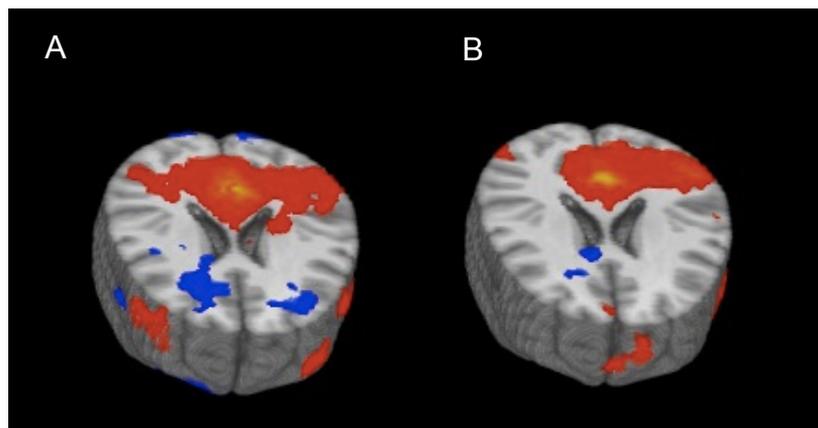


Figura 10. Mapa de conectividade para o *seed* pCC antes (A) e depois (B) do tratamento. Regiões em cores quentes correspondem a áreas de conectividade positiva; em cores frias, regiões de conectividade negativa com o *seed*. pCC, córtex cingulado posterior.

A Figura 11 abaixo mostra a comparação entre os dois mapas, subtraindo a conectividade pré-da conectividade pós-tratamento.

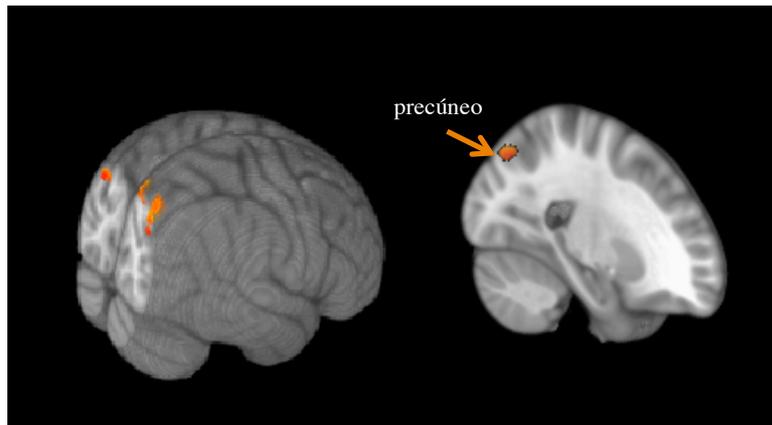


Figura 11. Visão látero-posterior e corte sagital ilustrando a diferença de conectividade funcional para o *seed* pCC antes e após o tratamento ($p=0,001$, não-corrigido). pCC, córtex cingulado posterior.

A inspeção visual permite sugerir dois resultados quanto aos mapas de conectividade: o primeiro, diz respeito à virtual ausência de conectividade do componente anterior da DMN (o vmPFC) com o pCC. Essa situação é parcialmente revertida após o tratamento (vide mapa B, à direita da Figura 10), porém sem atingir significância estatística. Segundo, o aumento de conectividade pós-tratamento é observado localmente, sendo significativo apenas na região do precúneo, situada nas adjacências do pCC (Figura 11).

Um segundo mapa de conectividade foi construído sobre o núcleo anterior da DMN, a fim de identificar o padrão de conectividade do mesmo, não visualizado a partir do *seed* posicionado sobre o pCC. A localização do *seed* posicionado sobre o córtex pré-frontal ventromedial é ilustrada na Figura 12.

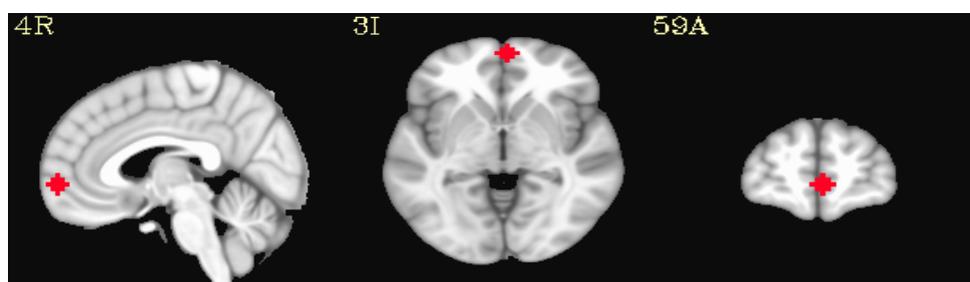


Figura 12. Corte axial, sagital e coronal demonstrando localização do *seed* posicionado sobre o córtex pré-frontal ventromedial (vmPFC).

A Figura 13 ilustra, no painel A, um corte representativo do mapa de conectividade obtido com este *seed* para o grupo de pacientes com TDAH antes do tratamento. O painel B mostra os mesmos mapas de conectividade pós-tratamento.

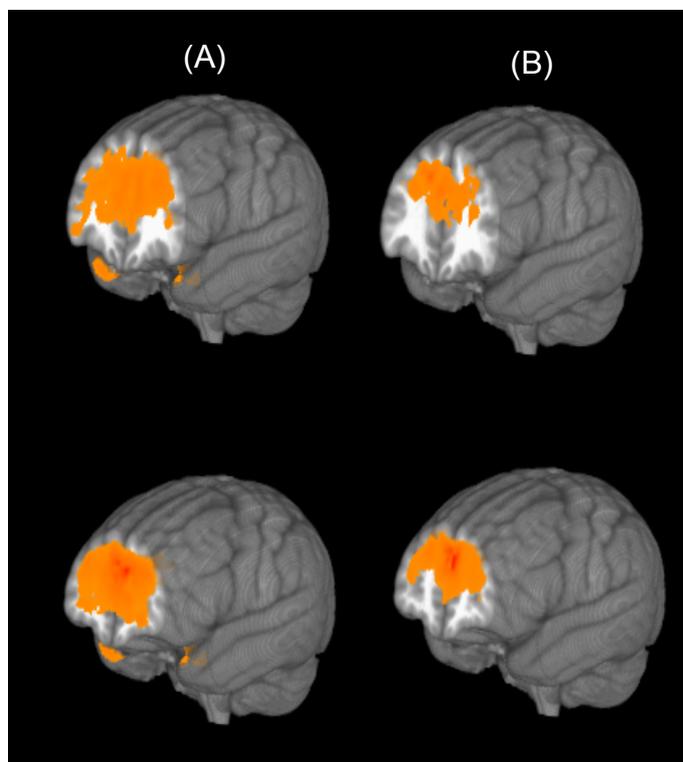


Figura 13. (A) Mapa de conectividade do *seed* posicionado no vmPFC, antes do tratamento. O painel (B) traz a mesma análise, nos mesmos cortes, após o tratamento. vmPFC, córtex pré-frontal ventromedial.

Os resultados demonstram que, na situação pré-tratamento, a colocação de um *seed* sobre o vmPFC não sugere qualquer conectividade entre os componentes anterior e posterior da DMN – a conectividade é exclusivamente local. A comparação dos painéis A e B da Figura 13, ilustrando, respectivamente, a conectividade pré e pós-tratamento, sugere que o tratamento torna a conectividade ainda mais local. O teste t independente aplicado sobre esses mapas comparando a conectividade pré e pós-tratamento, contudo, não indicou significância estatística para essa diferença.

Análise de componentes independentes

A aplicação do MELODIC ao conjunto concatenado de todas as imagens dos pacientes do estudo (antes e após o tratamento) resultou na extração de 18 componentes independentes.

Todos os componentes foram visualmente inspecionados; alguns representavam redes de interesse (como a rede executiva, a rede motora e a DMN), enquanto outros eram ruídos desprezíveis. O componente correspondente à DMN foi identificado (Figura 14) com referência às redes canônicas originais delineadas em trabalhos anteriores utilizando ICA (Beckmann et al., 2005), sendo utilizado para as análises subsequentes.

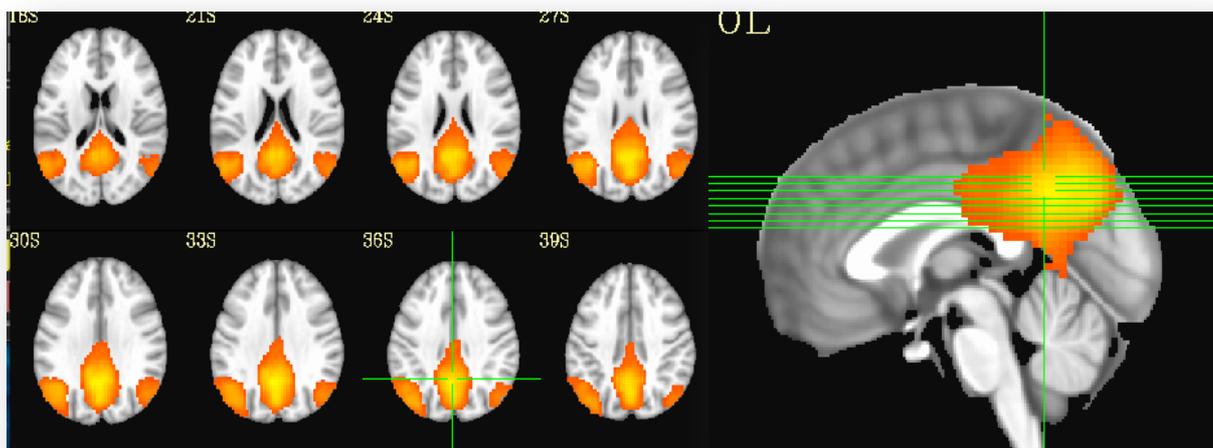


Figura 14. Representação da DMN a partir dos dados de ICA, em cortes axiais (esquerda) e sagital (direita).

Após a geração da DMN representativa do grupo (“template”), pela concatenação dos conjuntos de imagem individuais de cada participante, foi realizada a dupla regressão, ajustando os dados individuais – pré e pós-tratamento – a esse mapa padrão, conforme detalhado na seção de Métodos. Essas imagens ajustadas foram então comparadas como grupo, em um modelo de efeitos mistos, que leva em conta tanto a variação individual (*within subjects*) quanto a variação do grupo (*between subjects*). Os resultados são apresentados nas Figuras 15 e 16.

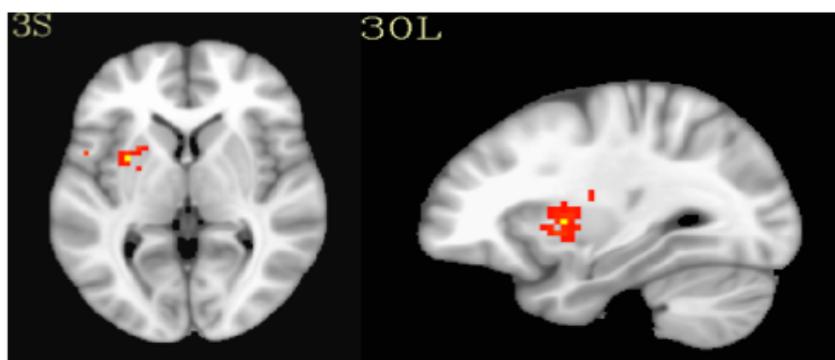


Figura 15. Diferença de conectividade de DMN, antes e após o tratamento, evidenciando aumento de conectividade com o putâmen esquerdo ($p < 0,001$, corrigido).

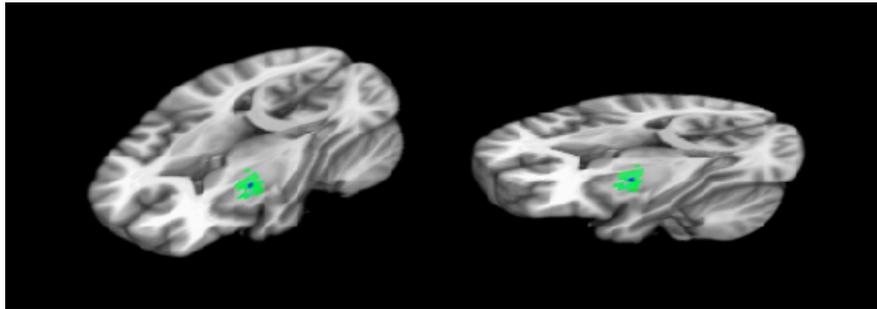


Figura 16. Visão tridimensional da diferença de conectividade de DMN, antes e após o tratamento, evidenciando aumento de conectividade com o putâmen esquerdo ($p < 0,001$, corrigido).

Adicionalmente, o modelo de efeitos mistos foi utilizado para testar se havia alguma interação entre a mudança de conectividade, antes e após o tratamento, e a mudança clínica, medida através de escores subjetivos (SNAP baseline e 6 meses) e objetivos (CPT baseline e 6 meses). Os resultados não foram significativos, indicando ausência de efeitos de interação. A análise de Pearson, contudo, revelou que os resultados da Figura 16, que ilustra a intensidade da conectividade entre o putâmen esquerdo e a DMN, estão correlacionados com a melhora clínica, conforme evidenciado pelo grau de mudança nos escores clínicos pelo SNAP (Figura 17).

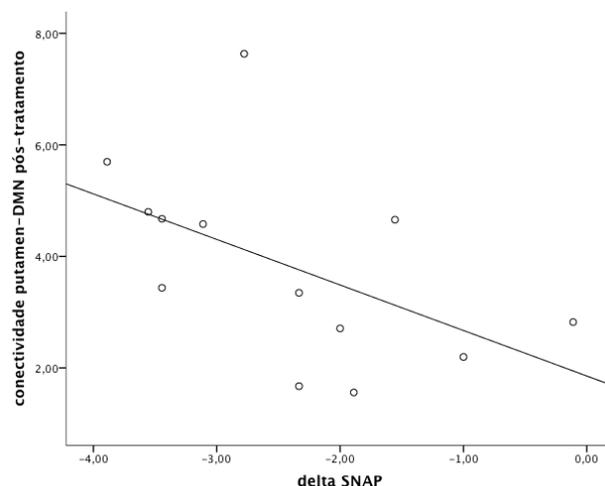


Figura 17. Correlação entre a melhora clínica medida pela variação do SNAP e o aumento de conectividade entre DMN e putâmen após o tratamento ($\rho = -0,646$, $p = 0,017$).

Por fim, a partir destes resultados, foram construídos mapas de conectividade com o *seed* sobre o putâmen esquerdo, uma vez que na análise original esta não havia sido uma

localização estudada. A comparação desses mapas de conectividade antes e depois do tratamento confirmou um aumento de conectividade deste com diferentes regiões da DMN.

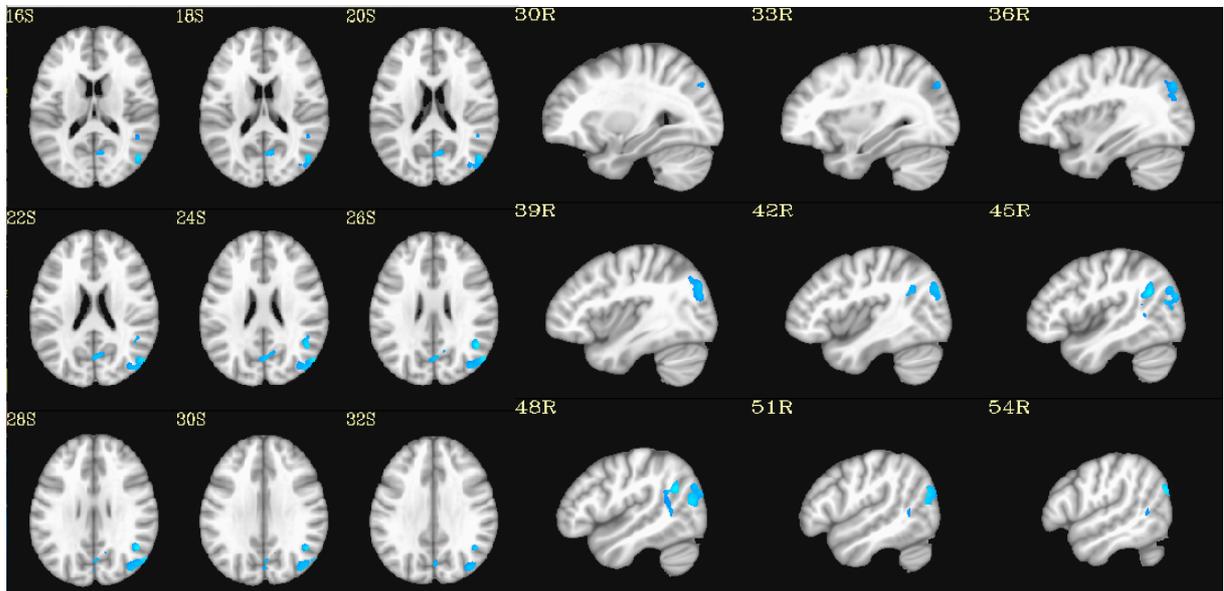


Figura 18. Diferença de conectividade do putâmen esquerdo com o restante do cérebro, antes e depois do tratamento, revelando aumento de conectividade na região parietal direita e precúneo ($p < 0,001$, não-corrigido).

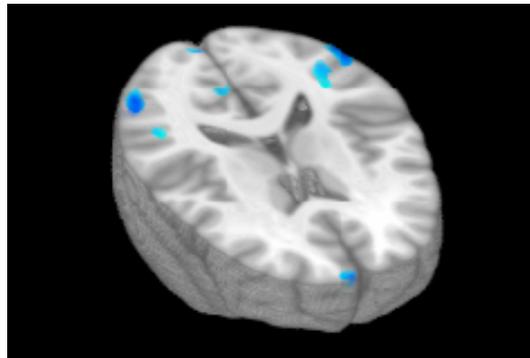


Figura 19. Corte tridimensional mostrando a diferença de conectividade do putâmen esquerdo com o restante do cérebro, antes e depois do tratamento, revelando aumento de conectividade em diferentes regiões da DMN, incluindo lobos parietais, precúneo e córtex pré-frontal medial ($p < 0,001$, não-corrigido).

6. DISCUSSÃO

A comparação da conectividade funcional de repouso da DMN em crianças com TDAH, antes e após seis meses de tratamento com metilfenidato, demonstrou um aumento da conectividade cerebral entre a DMN e o putâmen esquerdo. Outros achados observados incluíram uma virtual ausência de conectividade entre os núcleos anterior e posterior da DMN, porém com tendência de aumento de conectividade pós-tratamento entre vmPFC-pCC, dois núcleos centrais da DMN. Foi observada ainda uma tendência de maior concentração do sinal de conectividade após o tratamento, reduzindo a extensão da área funcionalmente conectada ao *seed*. O achado de maior conectividade entre DMN e putâmen, evidenciado pela técnica de ICA, foi ainda corroborado, em nível individual, por uma correlação significativa entre o grau de melhora clínica e a intensidade da conectividade. Não foram observados efeitos de interação entre conectividade cerebral e resposta ao tratamento.

Algumas características deste estudo devem ser destacadas. Foi estudada uma amostra homogênea de crianças, todas do sexo masculino, destros, com idade entre 8 e 10 anos – faixa de idade estreita se comparada a estudos anteriores. Além disso, todas as crianças eram virgens de tratamento medicamentoso com qualquer psicofármaco no momento da realização do exame inicial e não mantiveram nenhum outro tipo de acompanhamento ou tratamento clínico durante o período do estudo. O tratamento foi mantido em longo prazo, e todas as crianças receberam a medicação de forma gratuita, com adesão monitorada através de visitas mensais ao centro de pesquisa durante seis meses. Os pacientes foram submetidos a um processo diagnóstico criterioso, com avaliação por dois médicos distintos, ambos com experiência em TDAH. A informação dos pais sobre a sintomatologia foi confirmada junto às escolas, tanto ao início quanto ao final do tratamento, e os resultados da avaliação neuropsicológica contribuíram para consubstanciar a impressão clínica de prejuízo inicial e melhora posterior.

Neste estudo, foram testadas algumas hipóteses teoricamente determinadas, com base na literatura disponível sobre conectividade e redes cerebrais envolvidas na fisiopatologia do TDAH, e também foi adotada uma estratégia de análise *data-driven*, baseada apenas nos dados, independente de hipóteses *a priori*. O fato de que apenas esta segunda estratégia

resultou na obtenção de um achado robusto reforça a importância desse tipo de análise, “ateórica”, na investigação de fenômenos neurobiológicos ainda não bem compreendidos, tanto no sentido de gerar novas hipóteses conceituais como quanto estratégia para reavaliar conceitos estabelecidos com bases teóricas ou sob o prisma de outros modelos empíricos.

O achado de uma maior conectividade entre a DMN e o putâmen após o tratamento com metilfenidato pode estar relacionado ao já bem estabelecido efeito dopaminérgico da medicação. Estudos de PET demonstram que a administração oral de metilfenidato, em doses terapêuticas, promove o bloqueio de transportadores de dopamina (DAT), aumentando os níveis extracelulares de dopamina nos núcleos da base (Volkow *et al.*, 2001; Volkow *et al.*, 2002; Volkow *et al.*, 2005). Embora o mecanismo pelo qual os aumentos de dopamina melhorem a sintomatologia do TDAH não esteja totalmente esclarecido, há evidências de que este aumento dopaminérgico é contexto-dependente, ou seja, é maior na presença de estímulos considerados perceptualmente salientes, e vice-versa. Assim, acredita-se que a dopamina, por meio de um reforço das conexões sinápticas ativas e da inibição das inativas, altera a razão sinal-ruído nos circuitos cortico-estriatais (Bamford, Robinson, *et al.*, 2004; Bamford, Zhang, *et al.*, 2004).

Nesse sentido, é possível especular que o aumento dos níveis dopaminérgicos induzidos pela medicação provoque o alegado aumento da razão sinal/ruído precisamente através da modulação da DMN. Assim, o reforço do circuito córtico-subcortical envolvendo a DMN e os núcleos da base pode fornecer um mecanismo para a regulação da ativação/desativação da rede, sob condições que requerem o ajuste fino entre o processamento interno, auto-dirigido (ruído), e o processamento de estímulos externos (sinal). Dito de outra forma, ao menos em parte, os efeitos benéficos da medicação podem estar relacionados a um maior controle dos núcleos corticais da DMN pelos núcleos subcorticais, nos quais a elevação dos níveis dopaminérgicos permitiria uma mais efetiva regulação da razão sinal-ruído, contribuindo assim para um melhor funcionamento da rede.

Estudos farmacológicos utilizando outros agonistas dopaminérgicos (apomorfina, L-DOPA e modafinil) reforçam o conceito de que os níveis de dopamina podem, de fato, modular a conectividade da DMN. O uso de apomorfina promoveu uma maior desativação da DMN

(pCC e vmPFC) durante tarefas, tanto em voluntários saudáveis quanto em pacientes com doença de Parkinson (Nagano-Saito *et al.*, 2009). Pacientes com doença de Parkinson, que desativam de forma incompleta a DMN durante a realização de tarefas envolvendo reconhecimento de expressões faciais, tem essa desativação parcial ou incompleta melhorada pela administração aguda de L-DOPA (Delaveau *et al.*, 2010). Em indivíduos saudáveis, a administração de L-DOPA perturba a conectividade entre regiões estriatais e a DMN, diminuindo a conectividade entre o PCC e o caudado (Kelly, C. *et al.*, 2009). Também em indivíduos saudáveis a administração de modafinil promoveu maior desativação da DMN durante a execução de tarefas comparado ao placebo (Minzenberg, Yoon e Carter, 2011). Em relação ao metilfenidato, foi demonstrado que o efeito do tratamento agudo da medicação aumenta o grau de supressão da DMN no pCC ao iniciar uma tarefa cognitiva (teste de Stroop) (Peterson *et al.*, 2009).

Nossa hipótese de um aumento de conectividade intra-DMN após o tratamento esteve de acordo com os resultados sugeridos pela análise, ainda que não tenha alcançado significância estatística. Observamos especificamente uma tendência de maior conectividade entre as regiões anteriores e posteriores da DMN, situadas no mPFC e no pCC, respectivamente, na análise baseada em mapas e também na estimativa direta *seed* versus *seed*. Além disso, após os resultados do ICA, construímos um *seed* sobre o putâmen esquerdo, e a comparação dos mapas de conectividade antes e depois do tratamento a partir desta localização evidenciou um aumento de conectividade pós-tratamento em todos os pontos principais da DMN (ver Figura 18), tanto parietais quanto de linha média. Contudo, é importante ressaltar que, em nenhum dos dois momentos do estudo (baseline e seis meses), foi observada uma conectividade robusta entre as regiões anterior e posterior da DMN.

Diversos estudos anteriores demonstraram que o processo de maturação cerebral ao longo da infância e adolescência se processa no sentido de uma diminuição das conectividades locais associado a um aumento da conectividade à distância (Fair *et al.*, 2008; Dosenbach *et al.*, 2010; Supekar, 2010; Vogel *et al.*, 2010), com a maturidade das redes funcionais se dando por volta dos 22 anos (Dosenbach *et al.*, 2010). Sabe-se que o processo de mielinização, chave no desenvolvimento da conectividade estrutural cerebral, inicia-se muito precocemente, por volta de 12 semanas de gestação. Em uma trajetória caudal-rostral, o processo se inicia na medula espinhal e, ao nascimento, a ponte e o cerebelo já estão mielinizados; por volta de um ano, a

mielinização do encéfalo se inicia pelo sulco central e se difunde em direção aos pólos, com as regiões posteriores sendo mielinizadas antes dos lobos frontotemporais, de modo que grande parte do processo se completa entre a vida intrauterina e os dois anos de idade (Sampaio e Truwit, 2001). Justamente no córtex pré-frontal esse processo de mielinização, ainda que inicie precocemente, evolui de forma muito lenta ao longo do desenvolvimento, se completando apenas entre o final da adolescência e o início da vida adulta (Suzuki, 2007; Konrad e Eickhoff, 2010; Ábrahám *et al.*, 2010).

Particularmente em relação à DMN, foi demonstrado que a rede se apresenta de forma esparsa ou fragmentada em crianças de 7 a 9 anos, tornando-se mais integrada ou funcionalmente conectada com o aumento da idade (Fair *et al.*, 2008) (Figura 20). Sabe-se que a DMN não é visualizada em neonatos e lactentes (Smyser, Snyder e Neil, 2011), embora alguns autores proponham a existência de um proto-DMN (Gao *et al.*, 2009), o que se justifica e está de acordo com a ausência dos processos aos quais ela se relaciona (introspecção, noção de self, pensamento auto-referencial) nessa idade precoce.

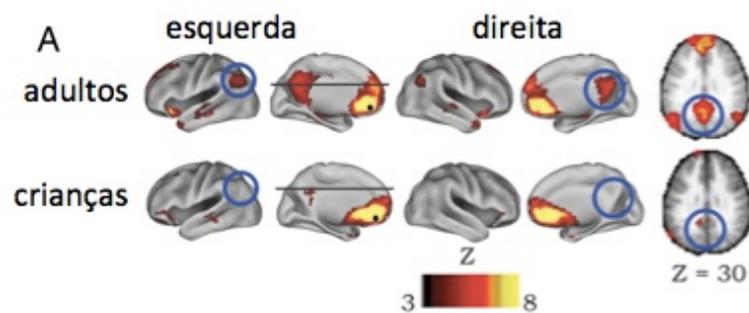


Figura 20. Comparação dos mapas de conectividade da DMN, a partir de um seed colocado sobre o vmPFC, em adultos e crianças. Observe-se que, nas crianças, a conectividade ântero-posterior é significativamente inferior a de adultos. Adaptado de Fair *et al.*, 2009.

Além disso, em pacientes com TDAH, estudos prévios demonstraram uma menor conectividade da DMN tanto em adultos (Castellanos, F. Xavier *et al.*, 2008; Uddin, L.Q. *et al.*, 2008) quanto em crianças (Fair *et al.*, 2010) quando comparados a controles saudáveis. Por todas essas razões, não se pode afirmar que a configuração observada de rede neste estudo, com uma virtual ausência de conectividade ântero-posterior da DMN, esteja em desacordo com o esperado para uma amostra de crianças com TDAH e média de idade de 9

anos. Do mesmo modo, deve-se enfatizar que, embora possa ter sido ocasionado por um efeito medicamentoso, não é possível descartar que o relativo aumento de conectividade observado após o tratamento tenha sido decorrente do aumento de conectividade normal e esperado em função da idade e do amadurecimento cerebral.

Embora um funcionamento atípico da DMN tenha sido proposto como mecanismo envolvido em diversos outros transtornos, a disfunção desta rede justifica diversas alterações estruturais e funcionais conhecidas do TDAH, tanto do ponto de vista de regiões anatômicas quanto de sua função biológica e potencial interferência em atividades dirigidas. Os resultados deste estudo acrescentam ainda uma proposta de mecanismo de ação através do qual o tratamento com metilfenidato, ao modular a rede via aumento dos níveis dopaminérgicos no estriado, contribui para a melhora dos sintomas do TDAH. Além do efeito de grupo demonstrar um aumento significativo da conectividade entre o putâmen e a DMN após o tratamento, os dados individuais dos pacientes demonstram que aqueles que obtiveram melhora clínica mais expressiva são os que apresentam maior conectividade entre essas regiões.

Assim, o resultado encontrado de aumento de conectividade pós-tratamento pode sugerir que a melhora dos sintomas se dá, ao menos em parte, por meio da alteração de um circuito da DMN, aumentando sua ligação a núcleos subcorticais, em particular ao putâmen. Embora não seja possível afirmar que o aumento de conectividade de uma rede espelha seu melhor funcionamento, a grande maioria dos estudos interpreta uma maior conectividade como indicadora de uma rede com melhor funcionamento. Em estudos comparando populações clínicas versus controles normais, os achados de maior conectividade entre controles são frequentes. Por isso, interpretamos o resultado de aumento de conectividade da DMN, rede prototípica do repouso, com uma estrutura subcortical, reguladora de atividades motoras e cognitivas e reconhecidamente envolvida no efeito farmacológico da droga utilizada neste estudo, como uma mudança primariamente positiva, sugerindo um aumento da regulação de um circuito córtico-subcortical.

Ainda que essa mudança seja interpretada de forma positiva, deve-se ressaltar que, na amostra analisada, mesmo após o tratamento, não houve uma normalização da rede – o que, além dos já discutidos fatores idade e diagnóstico, também está de acordo com o fato de que os

sintomas também persistiram em algum grau, apesar da redução significativa, havendo ainda prejuízo funcional na maioria dos casos.

Limitações

O fato de não ter sido observado um aumento significativo de conectividade entre os *seeds* testados na análise *seed-to-seed* pode ser explicado por diferentes motivos. Primeiro, a opção pelo uso de coordenadas espaciais extraídas de estudos anteriores pode ter influenciado os resultados, já que sabidamente estes são sensíveis à localização precisa e tamanho do *seed*. Some-se a isso a questão da provável imperfeita adaptação das localizações obtidas de cérebros de pacientes adultos a populações pediátricas. Assim, é possível que as coordenadas que resultaram em achados positivos em estudos anteriores não correspondam às localizações com maior alteração de sinal nesta amostra.

De forma mais ampla, existem três limitações importantes a este estudo. A primeira, diz respeito ao tamanho amostral pequeno, o que diminui o poder das análises e pode ter sido responsável por achados negativos devido a erros tipo II. Especialmente para estudos longitudinais de crianças envolvendo fMRI, os cálculos de tamanho amostral devem levar em conta não apenas as perdas de seguimento, mas as possíveis perdas por movimento excessivo durante o exame. A segunda, ainda em relação ao desenho do estudo, é a ausência de um grupo controle, que permitiria uma melhor exploração dos resultados. Embora eticamente não seja possível estabelecer um grupo de controle não-tratado para este estudo, um grupo controle, com poucos ou nenhum sintoma de TDAH, poderia ser seguido por 6 meses para afastar o efeito do tempo como variável explanatória. Alternativamente, a montagem de um grupo controle sem TDAH para uma análise transversal poderia estabelecer um contraste com os resultados sugeridos por esta análise antes versus depois. Alternativamente, na impossibilidade de um grupo controle, uma análise intermediária, aos três meses, criando um terceiro ponto no tempo, poderia contribuir para reforçar a direcionalidade dos achados. A terceira limitação é de ordem técnica, já que este estudo foi executado com um equipamento de ressonância magnética 1,5T, com baixa sensibilidade ao sinal dos protocolos de estado de repouso comparados a um equipamento de 3,0T.

Outro aspecto importante que deve ser levado em consideração ao analisar esses resultados diz respeito à dificuldade técnica de realizar a ressonância magnética devido ao movimento dos pacientes durante o exame. Seis conjuntos de dados iniciais, quatro deles pré-tratamento, foram descartados da análise devido à excesso de movimento da cabeça durante o exame, com movimento médio excedendo 0,2mm por volume. Embora não existam normas ou valores de referência sobre parâmetros de movimento consideráveis aceitáveis ou não, um estudo com 1000 indivíduos saudáveis, com média de idade de 20 anos, encontrou uma média de deslocamento da cabeça de 0,05 mm por volume (Van Dijk, Sabuncu e Buckner, 2012). Pós-tratamento, dois exames foram perdidos devido à movimentação dos pacientes. Embora seja tentador atribuir ao tratamento o efeito de redução no movimento dos pacientes no segundo exame – que foi perceptível a todos que acompanharam a aquisição das imagens – é provável que fatores relacionadas à menor ansiedade por já ter passado pela experiência previamente justifiquem, ao menos em parte, a melhor qualidade das imagens pós-tratamento.

A preocupação em relação ao movimento justifica-se pela ampla evidência de estudos demonstrando que o principal efeito do movimento, na comparação entre grupos, é a diminuição da conectividade entre áreas cerebrais à distância pertencentes a uma mesma rede (*large scale networks*) (Power *et al.*, 2011; Van Dijk, Sabuncu e Buckner, 2012). Este efeito não só é maior entre crianças (Satterthwaite *et al.*, 2012), como também já foi demonstrado especificamente sobre a conectividade funcional entre o pCC e o mPFC (Andrews-Hanna *et al.*, 2007). Conforme demonstrado na revisão de literatura apresentada, ainda não há consenso sobre a melhor forma de lidar com a questão do movimento nos estudos de ressonância funcional; os diversos grupos têm adotado diferentes estratégias, com maior ou menor rigor na exclusão de dados. Mesmo a estratégia teoricamente mais segura, porém de custo elevado, que seria simplesmente eliminar os sujeitos com maior movimento provou-se imperfeita, introduzindo um viés de seleção em amostras clínicas (Wylie *et al.*, 2012). De modo geral, a literatura tem sugerido que além da tradicional regressão do parâmetro de movimento, efetuado como uma das etapas obrigatórias de pré-processamento a partir das medidas de realinhamento da posição da cabeça a cada volume adquirido, outras estratégias de correção precisam ser empregadas. Até o momento, nenhuma medida única de movimento foi estabelecida como mais representativa da dinâmica de rotações e translações da cabeça.

Considerações finais

O desenvolvimento da criança, de suas habilidades motoras e cognitivas e, em alguma medida, também do seu comportamento, se processa em uma sequência bem conhecida de etapas. As transições entre elas não se dão como rompimentos abruptos, mas como sutis aquisições incorporadas ao repertório de capacidades já desenvolvidas, respeitando uma ordem relativamente fixa, ainda que com alguma variação temporal. As mudanças observadas – das primeiras palavras aos primeiros passos, do controle do movimento ao controle do comportamento – se dão de forma concomitante e diretamente relacionada às modificações subjacentes que vão ocorrendo no tecido cerebral. A formação de sinapses, o seu reforço ou eliminação, o estabelecimento e a poda de projeções axonais e a mielinização dos tratos são processos graduais, que vão aos poucos modificando o padrão de atividade neural regional até a formação de grandes redes neuronais observadas no cérebro adulto.

Para conhecer e desvendar a arquitetura das redes funcionais do cérebro humano em desenvolvimento, será preciso antes de tudo avançar no conhecimento sobre as redes neurais individuais do cérebro maduro e a interação entre elas, para então compreender as mudanças que ocorrem ao longo do desenvolvimento. Felizmente, algumas conquistas importantes já foram alcançadas nessa direção e três merecem destaque.

A primeira diz respeito ao processo chamado de “especialização interativa” (Vogel *et al.*, 2010). No cérebro da criança, os padrões de ativação frente a uma determinada tarefa cognitiva são mais difusos, fragmentados, ou menos localizados, em comparação à resposta observada em adultos. Com o tempo, esse padrão torna-se mais especializado, com o reforço da ativação regional e o aumento da interação entre regiões. Essa observação advém dos estudos baseados em tarefa, mas um panorama semelhante de mudanças relacionadas à idade emerge dos estudos de conectividade funcional de repouso e também pode ser observado em nossos dados.

Assim, um segundo aspecto hoje bem estabelecido na literatura é a mudança do padrão de conectividade de redes, que passa de fundamentalmente local (entre regiões anatomicamente adjacentes) na criança para o predomínio da conectividade à distância no adulto. Essa conectividade funcional não representa necessariamente uma ligação anatômica entre as

regiões (Vincent *et al.*, 2007), mas a sincronia de uma frequência específica ($<0,1\text{Hz}$) do sinal BOLD, que por sua vez representa uma medida indireta da atividade cerebral, neste caso a atividade dita “espontânea”.

Este fato, da ausência de uma relação direta entre conectividade funcional e estrutural, levou ao estabelecimento de um terceiro conceito fundamental – o de que a conectividade funcional representa a “história de co-ativação” entre duas regiões (Power *et al.*, 2010). Acredita-se que as mudanças nos padrões de conectividade cerebral que se dão ao longo do desenvolvimento da criança refletem a segregação de regiões anatomicamente adjacentes e a posterior integração dessas regiões em redes distribuídas, difusas ou de larga escala. Assim, por exemplo, na criança, o giro angular e o sulco intraparietal pertencem a uma mesma rede funcional, enquanto no adulto pertencem à rede frontoparietal e à DMN, respectivamente (Fair *et al.*, 2009).

É provável que eventos progressivos (mielinização, arborização, formação e reforço sináptico) e regressivos (poda axonal e eliminação de sinapses) direcionem ou guiem o estabelecimento da conectividade funcional. Porém, o fato muitas vezes já demonstrado de que o treinamento e a aprendizagem são capazes de aumentar a conectividade funcional sugere que a conectividade não se estabelece unicamente a partir de um processo de neurogênese, biologicamente determinado, mas é moldado pelas experiências, que criam uma história de co-ativação e, corroboram empiricamente o famoso postulado de Hebb – *neurons that fire together, wire together*.

7. CONCLUSÕES

A análise da conectividade funcional de repouso em meninos com TDAH revelou uma arquitetura fragmentada da DMN, o que pode refletir uma característica específica da conectividade cerebral no transtorno, um estado transitório não-patológico relacionado à idade, ou mesmo ambas as situações. O tratamento ocasionou um aumento de conectividade córtico-subcortical, especificamente aumentando a conectividade entre a DMN e o putâmen esquerdo. Outras formas de manipulação do sistema dopaminérgico já se provaram capazes de alterar a conectividade da DMN e, neste trabalho, mostramos que a melhora associada ao metilfenidato, cujo mecanismo de ação envolve o aumento dos níveis extracelulares de dopamina nos núcleos da base, putativamente provocando um aumento na razão sinal/ruído, pode estar relacionada ao aumento da conectividade da DMN com o putâmen. Esses resultados além de corroborar a hipótese de uma disfunção da rede, potencialmente reversível com o tratamento, sugerem um mecanismo potencialmente envolvido na fisiopatologia do TDAH.

Os resultados deste trabalho poderão futuramente ser explorados através de outras técnicas de neuroimagem, uma vez que foram coletadas também imagens estruturais (T1) e de tractografia dessa mesma amostra de pacientes, antes e depois do tratamento. Alterações de espessura da substância cinzenta e/ou de anisotropia dos tratos que envolvem as regiões do putâmen e da DMN seriam uma forma de replicação dos resultados obtidos através da ressonância funcional de repouso.

REFERÊNCIAS

ÁBRAHÁM, H. et al. Myelination in the human hippocampal formation from midgestation to adulthood. **International Journal of Developmental Neuroscience**, v. 28, n. 5, p. 401-410, 2010.

ACHENBACH, A.; ASEBA, A. **Child Behavior Checklist (CBCL)**: Burlington: University of Vermont, 1984.

ANDERSON, J. S. et al. Functional connectivity magnetic resonance imaging classification of autism. **Brain**, v. 134, n. 12, p. 3739-3751, 2011.

ANDREWS-HANNA, J. R. et al. Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. **Neuron**, v. 56, n. 5, p. 924, 2007.

ARNSTEN, A. F. T. Stimulants: Therapeutic actions in ADHD. **Neuropsychopharmacology**, v. 31, n. 11, p. 2376-2383, 2006.

ASSOCIATION, A. P. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-II. 2nd ed.** Washington, DC: American Psychiatric Association, 1968.

_____. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-III-R.** American Psychiatric Association, 1987.

_____. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edition, Text Revision) (DSM-IV-TR).** Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.

BAMFORD, N. S. et al. Dopamine modulates release from corticostriatal terminals. **The Journal of neuroscience**, v. 24, n. 43, p. 9541-9552, 2004.

_____. Heterosynaptic dopamine neurotransmission selects sets of corticostriatal terminals. **Neuron**, v. 42, n. 4, p. 653-663, 2004.

BANASCHEWSKI, T. et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview. **European child & adolescent psychiatry**, v. 19, n. 3, p. 237-257, 2010.

BARKLEY, R. **Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook for Diagnosis and Treatment.** New York: Guilford Press, 1990.

BARKLEY, R. A. **ADHD and the nature of self-control.** New York: Guilford Press, 1997. xix, 410 p.

_____. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. **Psychological Bulletin**, v. 121, n. 1, p. 65-94, 1997.

BARKLEY, R. A.; PETERS, H. The Earliest Reference to ADHD in the Medical Literature? Melchior Adam Weikard's Description in 1775 of "Attention Deficit" (Mangel der

- Aufmerksamkeit, *Attentio Volubilis*). **Journal of Attention Disorders**, v. 16, n.8, p. 623-30, 2012.
- BAUERMEISTER, J. J. et al. ADHD across cultures: is there evidence for a bidimensional organization of symptoms? **Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology**, v. 39, n. 3, p. 362-372, 2010.
- BECKMANN, C. F. Modelling with independent components. **NeuroImage**, v. 62, n. 2, p. 891-901, 2012.
- BERRIDGE, C. W. et al. Methylphenidate preferentially increases catecholamine neurotransmission within the prefrontal cortex at low doses that enhance cognitive function. **Biological psychiatry**, v. 60, n. 10, p. 1111-1120, 2006.
- BIEDERMAN, J. et al. Absence of gender effects on attention deficit hyperactivity disorder: findings in nonreferred subjects. **American Journal of Psychiatry**, v. 162, n. 6, p. 1083-1089, 2005.
- BIEDERMAN, J.; SPENCER, T.; WILENS, T. Evidence-based pharmacotherapy for attention-deficit hyperactivity disorder. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 7, n. 1, p. 77-97, 2004.
- BIEDERMAN, J. et al. A naturalistic 10-year prospective study of height and weight in children with attention-deficit hyperactivity disorder grown up: sex and treatment effects. **The Journal of pediatrics**, v. 157, n. 4, p. 635-640. e1, 2010.
- BISWAL, B. et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. **Magnetic resonance in medicine**, v. 34, n. 4, p. 537-541, 1995.
- BLACKMAN, J. A. Attention-deficit/hyperactivity disorder in preschoolers - Does it exist and should we treat it? **Pediatric Clinics of North America**, v. 46, n. 5, p. 1011-+, 1999.
- BRADLEY, C. The behavior of children receiving benzedrine. **The American Journal of Psychiatry**, v. 94, p. 577-585, 1937.
- BREGGIN, P. R. Questioning the treatment for ADHD. **Science (New York, NY)**, v. 291, n. 5504, p. 595, 2001.
- BROWN, M. R. G. et al. ADHD-200 Global Competition: Diagnosing ADHD using personal characteristic data can outperform resting state fMRI measurements. **Frontiers in Systems Neuroscience**, v. 6, p. 69, 2012.
- BROYD, S. J. et al. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 33, n. 3, p. 279, 2009.
- BULLMORE, E.; SPORNS, O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 10, n. 3, p. 186-198, 2009.

BUSH, G. Neuroimaging of attention deficit hyperactivity disorder: can new imaging findings be integrated in clinical practice? **Child and adolescent psychiatric clinics of North America**, v. 17, n. 2, p. 385-404, 2008.

_____. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Attention Networks. **Neuropsychopharmacology**, v. 35, n. 1, p. 278-300, 2010.

_____. Cingulate, Frontal, and Parietal Cortical Dysfunction in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Biological Psychiatry**, v. 69, n. 12, p. 1160-1167, 2011.

BUZSÁKI, G.; DRAGUHN, A. Neuronal Oscillations in Cortical Networks. **Science**, v. 304, n. 5679, p. 1926-1929, 2004.

CALHOUN, V. D. et al. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. **Human brain mapping**, v. 14, n. 3, p. 140-151, 2001.

CAO, Q. et al. Abnormal neural activity in children with attention deficit hyperactivity disorder: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. **Neuroreport**, v. 17, n. 10, p. 1033-1036, 2006.

CASTELLANOS, F. X. et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 288, n. 14, p. 1740-1748, 2002.

_____. Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. **Biological psychiatry**, v. 63, n. 3, p. 332-337, 2008.

_____. Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 10, n. 3, p. 117-123, 2006.

CHABERNAUD, C. et al. Dimensional Brain-Behavior Relationships in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Biological psychiatry**, v. 71, n. 5, p. 434-42, 2012.

COLBY, J. B. et al. Insights into multimodal imaging classification of ADHD. **Frontiers in Systems Neuroscience**, v. 6, p. 59, 2012.

CONNERS, C. K.; STAFF, M. H. S. Conners' Continuous Performance Test II (CPT II V. 5). Multi-Health Systems Inc., North Tonawanda, NY, 2000.

COOPER, W. O. et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 20, p. 1896-904 2011.

CORDES, D. et al. Mapping Functionally Related Regions of Brain with Functional Connectivity MR Imaging. **American Journal of Neuroradiology**, v. 21, n. 9, p. 1636-1644, 2000.

CORTESE, S.; CASTELLANOS, F. X. Neuroimaging of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Current Neuroscience-Informed Perspectives for Clinicians. **Current Psychiatry Reports**, v. 14, n. 5, p. 568-78, 2012.

- CRADDOCK, R. C. et al. Disease state prediction from resting state functional connectivity. **Magnetic resonance in Medicine**, v. 62, n. 6, p. 1619-1628, 2009.
- CRITCHLEY, H. D. et al. Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence. **Brain**, v. 126, n. 10, p. 2139-2152, 2003.
- CUBILLO, A.; RUBIA, K. Structural and functional brain imaging in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 10, n. 4, p. 603-620, 2010.
- DAI, D. et al. Classification of ADHD children through multimodal magnetic resonance imaging. **Frontiers in Systems Neuroscience**, v. 6, p.63, 2012.
- DAI, Z. et al. Discriminative analysis of early Alzheimer's disease using multi-modal imaging and multi-level characterization with multi-classifier (M3). **Neuroimage**, v. 59, n. 3, p. 2187-95, 2011.
- DALSGAARD, S. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). **European Child & Adolescent Psychiatry**, Suppl 1:S43-8, 2013.
- DASELAAR, S. M.; PRINCE, S. E.; CABEZA, R. When less means more: deactivations during encoding that predict subsequent memory. **NeuroImage**, v. 23, n. 3, p. 921-927, 2004.
- DE HAAN, W. et al. Functional neural network analysis in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease using EEG and graph theory. **BMC neuroscience**, v. 10, n. 1, p. 101, 2009.
- DE HAVAS, J. A. et al. Sleep deprivation reduces default mode network connectivity and anti-correlation during rest and task performance. **Neuroimage**, v. 59, n. 2, p. 1745-1751, 2012.
- DELAVEAU, P. et al. Dopaminergic modulation of the default mode network in Parkinson's disease. **European Neuropsychopharmacology**, v. 20, n. 11, p. 784-792, 2010.
- DENCKLA, M. B.; RUDEL, R. G. Anomalies of motor development in hyperactive boys. **Annals of neurology**, v. 3, n. 3, p. 231-233, 2004.
- DEY, S.; RAO, A. R.; SHAH, M. Exploiting the brain's network structure in identifying ADHD subjects. **Frontiers in Systems Neuroscience**, v. 6, p.75, 2012.
- DICKSTEIN, S. G. et al. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 47, n. 10, p. 1051-1062, 2006.
- DOEHRMANN, O. et al. Predicting Treatment Response in Social Anxiety Disorder From Functional Magnetic Resonance Imaging. **Archives of general psychiatry**, v. 70, n. 1, p. 87-97, 2012.

DOSENBACH, N. U. F. et al. Prediction of individual brain maturity using fMRI. **Science**, v. 329, n. 5997, p. 1358-1361, 2010.

DURSTON, S. A review of the biological bases of ADHD: what have we learned from imaging studies? **Mental retardation and developmental disabilities research reviews**, v. 9, n. 3, p. 184-195, 2003.

ELIA, J. et al. Genome-wide copy number variation study associates metabotropic glutamate receptor gene networks with attention deficit hyperactivity disorder. **Nature Genetics**, v. 44, n.1, p. 78-8, 2011.

ELOYAN, A. et al. Automated diagnoses of attention deficit hyperactive disorder using magnetic resonance imaging. **Frontiers in Systems Neuroscience** v. 6, n. 61, 2012.

FABIANO, G. A. et al. A meta-analysis of behavioral treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder. **Clinical Psychology Review**, v. 29, n. 2, p. 129-140, 2009.

FAIR, D. A. et al. The maturing architecture of the brain's default network. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 105, n. 10, p. 4028-4032, 2008.

_____. Functional brain networks develop from a “local to distributed” organization. **PLoS computational biology**, v. 5, n. 5, p. e1000381, 2009.

_____. Development of distinct control networks through segregation and integration. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 104, n. 33, p. 13507-13512, 2007.

_____. Atypical default network connectivity in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Biological psychiatry**, v. 68, n. 12, p. 1084-1091, 2010.

FARAONE, S. V. The scientific foundation for understanding attention-deficit/hyperactivity disorder as a valid psychiatric disorder. **European child & adolescent psychiatry**, v. 14, n. 1, p. 1-10, 2005.

FARAONE, S. V.; BUITELAAR, J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. **European child & adolescent psychiatry**, v. 19, n. 4, p. 353-364, 2010.

FARAONE, S. V.; GLATT, S. J. A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 71, n. 6, p. 754, 2010.

FASSBENDER, C. et al. A lack of default network suppression is linked to increased distractibility in ADHD. **Brain research**, v. 1273, p. 114-28, 2009.

FOX, M. D. et al. Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 103, n. 26, p. 10046-10051, 2006.

FOX, M. D.; RAICHLE, M. E. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 8, n. 9, p. 700-711, 2007.

FOX, M. D. et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 102, n. 27, p. 9673-9678, 2005.

_____. The Global Signal and Observed Anticorrelated Resting State Brain Networks. **Journal of Neurophysiology**, v. 101, n. 6, p. 3270-3283, 2009.

FRANCO, A. R.; PRITCHARD, A.; CALHOUN, V.D.; MAYER, A.R. Interrater and intermethod reliability of default mode network selection. **Human Brain Mapping**, v. 30, n.7, p. 2293-303, 2009.

FRANSSON, P. Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: An fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. **Human Brain Mapping**, v. 26, n. 1, p. 15-29, 2005.

_____. How default is the default mode of brain function?: Further evidence from intrinsic BOLD signal fluctuations. **Neuropsychologia**, v. 44, n. 14, p. 2836-2845, 2006.

FRODL, T.; SKOKAUSKAS, N. Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 125, n.2, p.114-26, 2012.

FURMAN, L. M. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): does new research support old concepts? **Journal of child neurology**, v. 23, n. 7, p. 775-784, 2008.

GALANTER, C. A.; LEIBENLUFT, E. Frontiers between attention deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder. **Child and adolescent psychiatric clinics of North America**, v. 17, n. 2, p. 325-346, 2008.

GAO, W. et al. Evidence on the emergence of the brain's default network from 2-week-old to 2-year-old healthy pediatric subjects. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 106, n. 16, p. 6790-6795, 2009.

GERSHON, J. A meta-analytic review of gender differences in ADHD. **Journal of Attention Disorders**, v. 5, n. 3, p. 143, 2002.

GILLIAM, M. et al. Developmental trajectories of the corpus callosum in attention-deficit/hyperactivity disorder. **Biological psychiatry**, v. 69, n. 9, p. 839-846, 2011.

GIMPEL, G. A. et al. Effects of stimulant medication on cognitive performance of children with ADHD. **Clinical Pediatrics**, v. 44, n. 5, p. 405-411, 2005.

GIZER, I. R.; FICKS, C.; WALDMAN, I. D. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. **Human genetics**, v. 126, n. 1, p. 51-90, 2009.

GREENHILL, L. L. et al. Impairment and deportment responses to different methylphenidate doses in children with ADHD: the MTA titration trial. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 40, n. 2, p. 180-187, 2001.

GREICIUS, M. D. et al. Persistent default-mode network connectivity during light sedation. **Human Brain Mapping**, v. 29, n. 7, p. 839-847, 2008.

_____. Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 100, n. 1, p. 253-258, 2003.

GRUBERGER, M. et al. Towards a neuroscience of mind-wandering. **Frontiers in human neuroscience**, v. 5, 2011.

GUO, W. et al. Alterations of the amplitude of low-frequency fluctuations in treatment-resistant and treatment-response depression: A resting-state fMRI study. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 37, n. 1, p. 153-60, 2012.

GUSNARD, D. A. Being a self: Considerations from functional imaging. **Consciousness and Cognition**, v. 14, n. 4, p. 679-697, 2005.

GUSNARD, D. A. et al. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: Relation to a default mode of brain function. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 98, n. 7, p. 4259-4264, 2001.

GUY, W. **ECDEU Assessment for Psychopharmacology - Revised**. Rockville, MD: NIH Publication, 1976.

HABEL, L. A. et al. ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 306, n. 24, p. 2673-2683, 2011.

HAMPSON, M. et al. Detection of functional connectivity using temporal correlations in MR images. **Human Brain Mapping**, v. 15, n. 4, p. 247-262, 2002.

HART, H. et al. Meta-analysis of fMRI studies of timing in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 36, n. 10, p. 2248-56, 2012.

HESTER, R. L. et al. Predicting Success: Patterns of Cortical Activation and Deactivation Prior to Response Inhibition. **Journal of Cognitive Neuroscience**, v. 16, n. 5, p. 776-785, 2004.

HOROVITZ, S. G. et al. Low frequency BOLD fluctuations during resting wakefulness and light sleep: A simultaneous EEG-fMRI study. **Human Brain Mapping**, v. 29, n. 6, p. 671-682, 2008.

HUETTEL, S. A.; SONG, A. W.; MCCARTHY, G. Functional magnetic resonance imaging. Sunderland, MA: Sinauer Associates, 2004.

HYMAN, S. E. Can neuroscience be integrated into the DSM-V? **Nature Reviews Neuroscience**, v. 8, n. 9, p. 725-732, 2007.

KAUFMAN, J. et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 36, n. 7, p. 980-988, 1997.

KELLY, A. M. et al. Competition between functional brain networks mediates behavioral variability. **Neuroimage**, v. 39, n. 1, p. 527-537, 2008.

KELLY, A. M. C. et al. Development of anterior cingulate functional connectivity from late childhood to early adulthood. **Cerebral Cortex**, v. 19, n. 3, p. 640-657, 2009.

KELLY, C. et al. L-dopa modulates functional connectivity in striatal cognitive and motor networks: a double-blind placebo-controlled study. **The Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 22, p. 7364-7378, 2009.

KIELING, C. et al. Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. **Child Adolesc Psychiatr Clin N Am**, v. 17, n. 2, p. 285-307, viii, 2008.

_____. The age at onset of attention deficit hyperactivity disorder. **Am J Psychiatry**, v. 167, n. 1, p. 14-6, Jan 2010.

KIELING, R.; ROHDE, L. A. ADHD in Children and Adults: Diagnosis and Prognosis. **Behavioral Neuroscience of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Its Treatment**, p. 1-16, 2012.

KONRAD, K.; EICKHOFF, S. B. Is the ADHD Brain Wired Differently? A Review on Structural and Functional Connectivity in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. **Human Brain Mapping**, v. 31, n. 6, p. 904-916, 2010.

KRAMER, M. A.; CASH, S. S. Epilepsy as a disorder of cortical network organization. **The Neuroscientist**, v. 18, n. 4, p. 360-372, 2012.

KUCZENSKI, R.; SEGAL, D. S. Effects of methylphenidate on extracellular dopamine, serotonin, and norepinephrine: comparison with amphetamine. **Journal of neurochemistry**, v. 68, n. 5, p. 2032-2037, 1997.

_____. Exposure of adolescent rats to oral methylphenidate: preferential effects on extracellular norepinephrine and absence of sensitization and cross-sensitization to methamphetamine. **The Journal of neuroscience**, v. 22, n. 16, p. 7264-7271, 2002.

KURLAN, R. Treatment of ADHD in children with tics: a randomized controlled trial. **Neurology**, 2002.

LANGE, K. W. et al. The history of attention deficit hyperactivity disorder. **ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders**, v. 2, n. 4, p. 241-255, 2010.

LANGLEBEN, D. D. et al. Effects of methylphenidate discontinuation on cerebral blood flow in prepubescent boys with attention deficit hyperactivity disorder. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 43, n. 12, p. 1624-1629, 2002.

LEE, J. S. et al. Regional cerebral blood flow in children with attention deficit hyperactivity disorder: Comparison before and after methylphenidate treatment. **Human Brain Mapping**, v. 24, n. 3, p. 157-164, 2005.

LOWE, M. J.; MOCK, B. J.; SORENSON, J. A. Functional Connectivity in Single and Multislice Echoplanar Imaging Using Resting-State Fluctuations. **NeuroImage**, v. 7, n. 2, p. 119-132, 1998.

MANNUZZA, S. et al. Age of methylphenidate treatment initiation in children with ADHD and later substance abuse: Prospective follow-up into adulthood. **American Journal of Psychiatry**, v. 165, n. 5, p. 604-609, 2008.

MARGULIES, D. S. et al. Resting developments: a review of fMRI post-processing methodologies for spontaneous brain activity. **Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine**, v. 23, n. 5, p. 289-307, 2010.

MATTOS, P. et al. Neuropsicologia do TDAH. **Princípios e Práticas em TDAH: Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade**. Artmed: Porto Alegre, 2003.

MAUGHAN, B.; CARROLL, J. Literacy and mental disorders. **Current Opinion in Psychiatry**, v. 19, n. 4, p. 350, 2006.

MICK, E.; FARAONE, S. V. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. **Child and adolescent psychiatric clinics of North America**, v. 17, n. 2, p. 261-284, 2008.

MINZENBERG, M. J.; YOON, J. H.; CARTER, C. S. Modafinil modulation of the default mode network. **Psychopharmacology**, v. 215, n. 1, p. 23-31, 2011.

NAGANO-SAITO, A. et al. Dopamine modulates default mode network deactivation in elderly individuals during the Tower of London task. **Neuroscience letters**, v. 458, n. 1, p. 1-5, 2009.

NAKAO, T. et al. Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. **American Journal of Psychiatry**, v. 168, n. 11, p. 1154-1163, 2011.

NIGG, J.; NIKOLAS, M.; BURT, S. A. Measured Gene-by-Environment Interaction in Relation to Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 49, n. 9, p. 863-873, 2010.

NIGG, J. T. Neuropsychologic theory and findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: the state of the field and salient challenges for the coming decade. **Biological psychiatry**, v. 57, n. 11, p. 1424-1435, 2005.

_____. **What causes ADHD?: Understanding what goes wrong and why**. The Guilford Press, 2009.

ORGANIZATION, W. H. **The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research**. Geneva: WHO, 1993.

PESQUISA ABEP. **Critério de Classificação Econômica Brasil 2012**. Disponível em: < <http://www.abep.org> >.

PETERSON, B. S. et al. An fMRI Study of the Effects of Psychostimulants on Default-Mode Processing During Stroop Task Performance in Youths With ADHD. **American Journal of Psychiatry**, v. 166, n. 11, p. 1286-1294, 2009.

PITCHER, T. M.; PIEK, J. P.; HAY, D. A. Fine and gross motor ability in males with ADHD. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 45, n. 8, p. 525-535, 2003.

PLISZKA, S. et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 46, n. 7, p. 894-921, 2007.

PLISZKA, S. R. Patterns of psychiatric comorbidity with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America**, v. 9, n. 3, p. 525-540, 2000.

POLANCZYK, G. et al. The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and meta-regression analysis. **American Journal of Psychiatry**, v. 164, n. 6, p. 942-948, 2007.

POLLI, F. E. et al. Rostral and dorsal anterior cingulate cortex make dissociable contributions during antisaccade error commission. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 102, n. 43, p. 15700-15705, 2005.

POSNER, M. I.; PETERSEN, S. E. **The attention system of the human brain**. **Annual Review of Neuroscience**, v.13, p.25-42, 1990.

POSNER, M. I. et al. The anterior cingulate gyrus and the mechanism of self-regulation. **Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience**, v. 7, n. 4, p. 391-395, 2007.

POWER, J. D. et al. Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. **Neuroimage**, v. 59, n. 3, p. 2142-54, 2011.

_____. The development of human functional brain networks. **Neuron**, v. 67, n. 5, p. 735, 2010.

QIU, M. et al. Changes of brain structure and function in ADHD children. **Brain topography**, v. 24, n. 3, p. 243-252, 2011.

RAICHLE, M. E. Two views of brain function. **Trends in cognitive sciences**, v. 14, n. 4, p. 180-190, 2010.

_____. The restless brain. **Brain Connectivity**, v. 1, n. 1, p. 3-12, 2011.

- RAICHLE, M. E. et al. A default mode of brain function. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 98, n. 2, p. 676-682, 2001.
- RAICHLE, M. E.; MINTUN, M. A. Brain work and brain imaging. **Annual Review of Neuroscience**, v. 29, n. 1, p. 449-476, 2006.
- REGIER, D. et al. The conceptual development of DSM-V. **American Journal of Psychiatry**, v. 166, n. 6, p. 645-650, 2009.
- REITAN, R. M. **Trail Making Test: Manual for Administration and Scoring [adults]**. Reitan Neuropsychology Laboratory, 1992.
- RHEE, S. H. et al. Testing hypotheses regarding the causes of comorbidity: examining the underlying deficits of comorbid disorders. **Journal of abnormal psychology**, v. 114, n. 3, p. 346, 2005.
- SAMPAIO, R. C.; TRUWIT, C. L. Myelination in the developing human brain. In: Nelson C. A. & Luciana M. **Handbook of developmental cognitive neuroscience**. Bradford Books: Madison, WI, USA. p. 35-44, 2001.
- SATO, J. R. et al. Abnormal Brain Connectivity Patterns in Adults with ADHD: A Coherence Study. **Plos one**, v. 7, n. 9, p. e45671, 2012.
- SATTERTHWAITE, T. D. et al. Impact of in-scanner head motion on multiple measures of functional connectivity: relevance for studies of neurodevelopment in youth. **Neuroimage**, v. 60, n. 1, p. 623-32, 2012.
- SCHEFFLER, R. M. et al. The global market for ADHD medications. **Health Affairs**, v. 26, n. 2, p. 450-457, 2007.
- SCHWEITZER, J. B. et al. A positron emission tomography study of methylphenidate in adults with ADHD: alterations in resting blood flow and predicting treatment response. **Neuropsychopharmacology**, v. 28, n. 5, p. 967-973, 2003.
- SERGEANT, J. The cognitive-energetic model: an empirical approach to attention-deficit hyperactivity disorder. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 24, n. 1, p. 7-12, 2000.
- SEXTON, C. C. et al. The co-occurrence of reading disorder and ADHD: Epidemiology, treatment, psychosocial impact, and economic burden. **Journal of learning disabilities**, v. 45, n. 6, p. 538-64, 2011.
- SHAFFER, D. et al. A children's global assessment scale (CGAS). **Archives of General Psychiatry**, v. 40, n. 11, p. 1228, 1983.
- SHAW, P. et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 104, n. 49, p. 19649-19654, 2007.

_____. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Archives of General Psychiatry**, v. 63, n. 5, p. 540, 2006.

SIMON, V. et al. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. **British Journal of Psychiatry**, v. 194, n. 3, p. 204-211, 2009.

SMITH, A. B. et al. Task-specific hypoactivation in prefrontal and temporoparietal brain regions during motor inhibition and task switching in medication-naïve children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. **American Journal of Psychiatry**, v. 163, n. 6, p. 1044-1051, 2006.

SMYSER, C. D.; SNYDER, A. Z.; NEIL, J. J. Functional connectivity MRI in infants: Exploration of the functional organization of the developing brain. **NeuroImage**, v. 56, n. 3, p. 1437-1452, 2011.

SONUGA-BARKE, E. J. S.; CASTELLANOS, F. X. Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: A neurobiological hypothesis. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 31, n. 7, p. 977-986, 2007.

SOUZA, I. et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and comorbidity in Brazil. **European child & adolescent psychiatry**, v. 13, n. 4, p. 243-248, 2004.

SPORNS, O.; KORENBLAT, J. **Wandering and wondering**. Science News: Society for Science & the Public. 176 2009.

SPRENG, R. N.; GRADY, C. L. Patterns of brain activity supporting autobiographical memory, prospection, and theory of mind, and their relationship to the default mode network. **Journal of Cognitive Neuroscience**, v. 22, n. 6, p. 1112-1123, 2010.

SPRICH, S. et al. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 39, n. 11, p. 1432-1437, 2000.

STEINHAUSEN, H. C. et al. Co-existing psychiatric problems in ADHD in the ADORE cohort. **European child & adolescent psychiatry**, v. 15, p. 25-29, 2006.

STILL, G. The Goulstonian lectures on some abnormal psychological conditions in children - Lecture I. **Lancet**, p.1008–1012. 1902

STROOP, J. R. Studies of interference in serial verbal reactions. **Journal of experimental psychology**, v. 18, n. 6, p. 643, 1935.

SUN, L. et al. Abnormal functional connectivity between the anterior cingulate and the default mode network in drug-naïve boys with attention deficit hyperactivity disorder. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v. 201, n.2, 120-7, 2012.

SUPEKAR, K. Development of functional and structural connectivity within the default mode network in young children. **NeuroImage**, v. 52, n. 1, p. 290, 2010.

SUPEKAR, K. et al. Development of functional and structural connectivity within the default mode network in young children. **NeuroImage**, v. 52, n. 1, p. 290-301, 2010.

SUZUKI, K. Neuropathology of developmental abnormalities. **Brain and Development**, v. 29, n. 3, p. 129-141, 2007.

SWANSON, J.; BALER, R. D.; VOLKOW, N. D. Understanding the effects of stimulant medications on cognition in individuals with attention-deficit hyperactivity disorder: a decade of progress. **Neuropsychopharmacology**, v. 36, n. 1, p. 207-26, 2011.

SWANSON, J.; NOLAN, W.; PELHAM, W. The SNAP-IV Rating Scale. URL: <http://www.adhd.net>. [14.11. 2009], 1992.

SWANSON, J. M. et al. Activating tasks for the study of visual-spatial attention in ADHD children: A cognitive anatomic approach. **Journal of Child Neurology**, v. 6, n. 1 suppl, p. S119-S127, 1991.

SWANSON, J. M.; VOLKOW, N. D. Psychopharmacology: concepts and opinions about the use of stimulant medications. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 50, n. 1-2, p. 180-193, 2009.

SÖDERQVIST, S. et al. The SNAP25 Gene Is Linked to Working Memory Capacity and Maturation of the Posterior Cingulate Cortex During Childhood. **Biological psychiatry**, v. 68, n. 12, p. 1120-1125, 2010.

TAKEDA, T. et al. What can ADHD without comorbidity teach us about comorbidity? **Research in Developmental Disabilities**, v. 33, n. 2, p. 419-425, 2012.

TAYLOR, E. et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder—first upgrade. **European child & adolescent psychiatry**, v. 13, p. 7-30, 2004.

TIAN, L. et al. Enhanced resting-state brain activities in ADHD patients: A fMRI study. **Brain & Development**, v. 30, n. 5, p. 342-348, 2008.

TIAN, L. X. et al. Altered resting-state functional connectivity patterns of anterior cingulate cortex in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. **Neuroscience Letters**, v. 400, n. 1-2, p. 39-43, 2006.

TOMASI, D.; VOLKOW, N. D. Abnormal functional connectivity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Biological psychiatry**, v. 71, n. 5, p. 443-50, 2011.

TORRES, A. R.; WHITNEY, J.; GONZALEZ-HEYDRICH, J. Attention-deficit/hyperactivity disorder in pediatric patients with epilepsy: review of pharmacological treatment. **Epilepsy & Behavior**, v. 12, n. 2, p. 217-233, 2008.

TRIPP, G.; WICKENS, J. R. Neurobiology of ADHD. **Neuropharmacology**, v. 57, n. 7, p. 579-589, 2009.

UDDIN, L. Q. et al. Functional connectivity of default mode network components: correlation, anticorrelation, and causality. **Human brain mapping**, v. 30, n. 2, p. 625-637, 2008.

_____. Network homogeneity reveals decreased integrity of default-mode network in ADHD. **Journal of neuroscience methods**, v. 169, n. 1, p. 249-254, 2008.

VALERA, E. M. et al. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. **Biological psychiatry**, v. 61, n. 12, p. 1361-1369, 2007.

VAN DIJK, K. R. A.; SABUNCU, M. R.; BUCKNER, R. L. The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI. **Neuroimage**, v. 59, n. 1, p. 431-438, 2012.

VANHAUDENHUYSE, A. et al. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. **Brain**, v. 133, n. 1, p. 161-171, 2010.

VINCENT, J. et al. Intrinsic functional architecture the anesthetized monkey brain. **Nature**, v. 447, p. 86-88, 2007.

VOGEL, A. C. et al. Development of the brain's functional network architecture. **Neuropsychology review**, v. 20, n. 4, p. 362-375, 2010.

VOGT, B. A.; FINCH, D. M.; OLSON, C. R. Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. **Cerebral cortex**, v. 2, n. 6, p. 435-443, 1992.

VOLKOW, N. D. et al. Mechanism of action of methylphenidate: insights from PET imaging studies. **Journal of attention disorders**, v. 6, p. S31, 2002.

_____. Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain. **J Neurosci**, v. 21, n. 2, p.121, 2001.

_____. Imaging the effects of methylphenidate on brain dopamine: new model on its therapeutic actions for attention-deficit/hyperactivity disorder. **Biological psychiatry**, v. 57, n. 11, p. 1410-1415, 2005.

WANG, L. et al. Altered Small-World Brain Functional Networks in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Human Brain Mapping**, v. 30, n. 2, p. 638-649, 2009.

WECHSLER, D. **WISC-III: Escala de Inteligência Wechsler para Crianças**. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2002.

WEISSMAN, D. H. et al. The neural bases of momentary lapses in attention. **Nature neuroscience**, v. 9, n. 7, p. 971-978, 2006.

WILLCUTT, E. G. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. **Biological psychiatry**, v. 57, n. 11, p. 1336, 2005.

WILLCUTT, E. G. et al. Etiology and neuropsychology of comorbidity between RD and ADHD: the case for multiple-deficit models. **Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior**, v. 46, n. 10, p. 1345, 2010.

_____. Understanding comorbidity: A twin study of reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder. **American Journal of Medical Genetics Part B-Neuropsychiatric Genetics**, v. 144B, n. 6, p. 709-714, 2007.

WYLIE, G. R. et al. Functional magnetic resonance imaging movers and shakers: Does subject-movement cause sampling bias? **Human Brain Mapping**, 2012.

YANG, H. et al. Amplitude of low frequency fluctuation within visual areas revealed by resting-state functional MRI. **Neuroimage**, v. 36, n. 1, p. 144, 2007.

_____. Abnormal spontaneous brain activity in medication-naïve ADHD children: A resting state fMRI study. **Neuroscience letters**, v. 502, n. 2, p. 89-9, 2011.

ZANG, Y. et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis. **Neuroimage**, v. 22, n. 1, p. 394-400, 2004.

ZANG, Y.-F. et al. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. **Brain & Development**, v. 29, n. 2, p. 83-91, 2007.

ZENG, L. L. et al. Identifying major depression using whole-brain functional connectivity: a multivariate pattern analysis. **Brain**, v. 135, n. 5, p. 1498-1507, 2012.

ZHU, C.-Z. et al. Fisher discriminative analysis of resting-state brain function for attention-deficit/hyperactivity disorder. **Neuroimage**, v. 40, n. 1, p. 110-120, 2008.

ZHU, C. Z. et al. Discriminative analysis of brain function at resting-state for attention-deficit/hyperactivity disorder. In: DUNCAN, J. S. G. G. (Ed.). **Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention** (Lecture Notes in Computer Science) - Miccai 2005, Pt 2, v.3750, 2005. p.468-475.

ZUVEKAS, S. H.; VITIELLO, B. Stimulant medication use in children: a 12-year perspective. **American Journal of Psychiatry**, v. 169, n. 2, p. 160-166, 2012.

Anexos

Artigo submetido para publicação

Outras publicações sobre o tema no
período do doutorado